

Modelle der Kommunikation präkortikaler und kortikaler Hirnareale im somatosensorischen System

Charakterisierung anhand somatosensorisch nieder- und hochfrequenter neuronaler
Aktivität bei variierendem Stimuluskontext

D i s s e r t a t i o n

Erlangung des Grades *doctor rerum naturalium*
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt dem Rat der Biologisch-Pharmazeutischen
Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Dipl.-Biol. Theresa Götz

geboren am 01.06.1983
in Kulmbach

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Theoretische Grundlagen	5
2.1	Neuroanatomische und zelluläre Grundlagen	5
2.1.1	Somatosensorisch evozierte Felder und Potentiale	5
2.1.2	Elektrische Stimulation peripherer Nerven	6
2.2	Verfahren zur Aufnahme neuronal evozierter Aktivität	8
2.3	Das inverse Problem	9
2.4	Fragestellung und Hypothesen	10
3	Materialien und Methoden	15
3.1	Studienteilnehmer	15
3.2	Ablauf der Messung	15
3.2.1	Stimulation	16
3.2.2	EEG/MEG-Messung	17
3.3	Datenanalyse und statistische Auswertung	19
3.3.1	Datenvorverarbeitung	19
3.3.2	Quellenanalyse	20
3.3.3	Parameter und statistische Auswertung	21
4	Ergebnisse	28
4.1	Verhaltensdaten	28
4.2	Reizschwellen	28
4.3	Oddball Studie	29
4.3.1	Oddball P3	29
4.3.2	Auswertung des niederfrequenten somatosensorischen Signalanteils (10-300 Hz)	30
4.3.3	Auswertung des hochfrequenten somatosensorischen Signalanteils (450-750 Hz)	34
4.3.4	Informationstransfer zwischen kortikalen Regionen und dem Thalamus	37
4.3.5	Vergleich zwischen nieder- und hochfrequenten Signalen	38
4.4	Vergleich zwischen Ein-Dipol- und Zwei-Dipol-Modell	41
5	Diskussion	46
5.1	Oddballstudie	46

Inhaltsverzeichnis

5.2	Vergleich zwischen Ein-Dipol- und Zwei-Dipol-Modell	52
6	Zusammenfassung	54
7	Summary	56
8	Abkürzungsverzeichnis	58
9	Literaturverzeichnis	63

1 Einleitung

Dem im oberfränkischen Coburg geborenen Neurologen und Psychiater Hans Berger gelang es 1924 in Jena erstmals, an der unversehrten menschlichen Großhirnrinde spontane elektrische Aktivität abzuleiten und damit die ersten elektroenzephalographischen Ergebnisse zu sichern (BERGER, 1929). Fast 20 Jahre später, Mitte der 40er Jahre des letzten Jahrhunderts, wurden erstmals Potentiale nach elektrischer Stimulation des Armnervs von der menschlichen Kopfhaut über dem sensiblen Kortex abgeleitet (DAWSON, 1947). Die Tragweite dieser Entdeckungen beschreibt der Tübinger Neurobiologe Prof. Dr. Niels Birbaumer folgendermaßen: „Denken ist elektrisch, d.h. jeder Gedanke entsteht letztlich aus einem elektrischen Signal im Gehirn ¹“. Diese elektrischen Signale können mit bestimmten Methoden, nämlich der Elektroenzephalographie (EEG) oder der moderneren Magnetoenzephalographie (MEG) sichtbar gemacht werden. Prof. Birbaumer führt auch Gründe auf, weshalb diese Methoden zukünftig im Vergleich zu den bildgebenden Verfahren im Vorteil sein werden: zum Einen betreffen die technologischen (MEG, Rauschunterdrückung, Abschirmung) und mathematischen (Quellenmodelle, Konnektivitätsanalysen) Entwicklungen der letzten zwei Jahrzehnte weniger die bildgebenden Verfahren. Zum Anderen können die schnell ablaufenden Prozesse sensorischer Verarbeitung, Objekterkennung, exekutiver Planung, kognitiver Entscheidungen oder starker Gefühle (HANSEN et al., 2010, Einleitung, S.vii) und damit einhergehend der schnelle Ablauf neuronaler Oszillationen, welche laut Prof. Birbaumer das Denken und Fühlen ursächlich steuern und somit die Zellen antreiben, nicht mit bildgebenden Verfahren erfasst werden.

Bei der Messung von evozierten Potentialen nach Applikation eines sensiblen Reizes wurden zwar detaillierte Erkenntnisse über die beteiligten Hirnstrukturen erlangt, welche maßgeblich an der Verarbeitung des Reizes beteiligt sind, über die eigentlichen Prozesse, nämlich die Weiterleitung von Information zwischen den Hirnarealen und die effektive Konnektivität dieser Hirnareale ist jedoch noch wenig bekannt. Die Weiterleitung der Information und ob bzw. wie man diese sichtbar machen kann, soll im Rahmen dieser Arbeit mit einem Drei-Quellen-Modell im somatosensorischen Kortex untersucht werden.

¹Vortrag im Rahmen der Verleihung der Ehrendoktorwürde am 11. Mai 2010 an der Universität Jena

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Neuroanatomische und zelluläre Grundlagen

2.1.1 Somatosensorisch evozierte Felder und Potentiale

Evozierte Potentiale und Felder sind neuronale elektrische Antworten auf sensorische Stimuli in afferenten Strukturen. Sie beschreiben Änderungen des elektrischen Feldes.

Die Wahrnehmung der Umgebung erfolgt durch die Verarbeitung sensibler Reize, wobei die aufgenommene Information (z.B. ein Berührungs- oder Lichtreiz) an spezialisierten Rezeptorzellen in elektrische Information (Aktionspotentiale) transduziert wird, welche dem Gehirn über bestimmte neuronale Bahnen zugeführt werden. Diese elektrische Aktivität des Gehirns erzeugt nicht-periodische Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche. Das geordnete Muster elektrischer Potentiale und die damit entstehenden Wellen bestimmter Frequenz, welche man durch verschiedenste Messverfahren (EEG oder MEG) darstellen kann, sind auf die synchrone Aktivität tausender Pyramidenzellen der Großhirnrinde zurückzuführen (HANSEN et al., 2010, S.276). Sie zeichnet sich durch ihre einzigartige Architektur aus, bei der die Zellkörper der Nervenzellen gleichmäßig senkrecht zur Kortexoberfläche gerichtet sind (ANDRÄ und NOWAK, 2007, S.214). Die apikalen Dendriten der Pyramidenzellen, welche letztlich die detektierbaren Spannungsänderungen verursachen (ANDRÄ und NOWAK, 2007, S.211), liegen in den obersten Schichten. Spannungsänderungen erzeugende Mechanismen sind dabei nicht die Aktionspotentiale, sondern die Überlagerung exzitatorischer postsynaptischer Potentiale (EPSP), durch welche die Aktionspotentiale entstehen. Aktionspotentiale dauern nur ca. 1-2 ms und können daher nicht als Erklärung für langsame Potentialschwankungen dienen. Inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP) tragen vermutlich wenig zu diesen Spannungsänderungen bei (SCHMIDT, 2007, S.193), da die erzeugten Stromstärken geringer sind, weil sie nicht an der Kortexoberfläche (HANSEN et al., 2010, S.4,15) liegen, sondern nahe der Somata der Pyramidenzellen.

Eine Nervenzelle kann in zwei funktionelle Untereinheiten eingeteilt werden, zum Einen das Axon, welches die Verbindung eines Neurons zu anderen Neuronen und/oder Zielorganen herstellt und somit die Efferenz einer Nervenzelle darstellt. Zum Anderen dienen die Dendriten dem Signaleingang (Afferenz). Im nicht erregten Zustand ist das Außenmilieu einer Nervenzelle gegenüber dem Zellinnern positiv geladen (Ruhepotenzial -70 bis -90 mV (SCHMIDT, 2007, S.74)). Es zeichnet sich durch unterschiedliche Ionenkonzentrationen im intra- sowie im extrazellulären Raum aus - wobei sich im Extrazellulärraum hohe Konzentrationen an Natriumchlorid (NaCl) und im Intrazellulärraum hohe Konzentrationen an anorganischen Anionen und an positiv geladenem Kalium (K^+) befinden. Das Ruhepotential beruht auf der Semipermeabilität der Membranen. Die Ionenwanderungen würden mit der Zeit zum Ausgleich des Potentials führen und müssen deshalb

2 Theoretische Grundlagen

durch energieverbrauchende Na^+/K^+ -Ionenpumpen ausgeglichen werden.

Wird eine Pyramidenzelle an den apikalen Dendriten aktiviert, kommt es zum Natriumeinstrom in das Zellinnere, wodurch das Zellaußenmedium eine partiell negative Ladung erhält, was in einer Verringerung des Ruhemembranpotentials resultiert. Die positiven Ladungsträger bewegen sich entlang des Stromgradienten in Richtung Soma, wobei sich die Ladung im Zellaußenmedium in die umgekehrte Richtung bewegt. Solche Ströme können bis zu 100 ms andauern. Beispielsweise kann die Aktivierung des somatosensorischen Kortex durch synchrone Ionenbewegungen mehrerer 1000 Pyramidenzellen durch das Quellenmodell eines elektrischen Dipols erklärt werden (s. Kapitel 2.2). Der spezielle Spannungsverlauf eines Einzelreizes (mechanische oder elektrische Stimulation von Hautrezeptoren) ist vom Hintergrundrauschen nicht oder nur kaum zu unterscheiden. Erst durch häufige Wiederholung des Reizdurchlaufes kann ein von zufälligen Störungen reduziertes Signal erreicht werden. Durch das Verfahren der Mittlung kann die neuronale Grundaktivität im EEG sowie im MEG unterdrückt werden, während sich die absichtlich evozierte, also nicht zufällig auftretende Antwort abzeichnet (Mittlung). Je nach Fragestellung ergeben sich unterschiedliche Mittlungszahlen, wobei diese sich bei klinischen Anwendungen meist im dreistelligen Bereich bewegen, während für wissenschaftliche Fragestellungen, wie noch ausführlicher erläutert wird, durchaus vierstellige oder gar fünfstellige Mittlungszahlen notwendig sein können.

2.1.2 Elektrische Stimulation peripherer Nerven

Die transkutane elektrische Stimulation des Mittellarmnervs (*Nervus Medianus*) erlaubt eine sehr zuverlässige Charakterisierung des afferenten Informationsflusses im somatosensorischen System, da somatosensorisch evozierte Felder (SEFs) und Potentiale (SEPs) gleichzeitig präkortikale und kortikale Signalanteile reflektieren. Die erste sichtbare kortikale Antwort nach elektrischer Stimulation des Mittellarmnervs, die N20, wird hauptsächlich im Brodmann Areal 3b an der hinteren Wand des *Gyrus postcentralis* generiert (ALLISON et al., 1989a,b). Zeitlich wenig später folgt die P22, welche vorwiegend dem Brodmann Areal 1 zugeschrieben wird (ALLISON et al., 1989b). Ein früher positiver Peak bei ungefähr 16 ms entsteht wahrscheinlich durch thalamokortikale Axone (GOBBELE et al., 1999; JAROS et al., 2008).

Zahlreiche ältere Studien wiesen bereits darauf hin, dass durch die elektrische Stimulation des Mittellarmnervs zerebrale Aktivität in zwei Frequenzbereichen ausgelöst wird (CRACCO und CRACCO, 1976; CURIO et al., 1994). Die Aktivität im gut charakterisierten niederfrequenten Bereich (NF, < 250 Hz) beinhaltet die bereits beschriebenen Komponenten P16, N20 und die P22. Vor allem mithilfe von Zeit-Frequenzanalysen wurde die noch relativ unbekannte Aktivität im hochfrequenten Bereich bei ca. 450-750 Hz identifiziert (EMORI et al., 1991; CURIO et al., 1994, 1997; HAUEISEN et al., 2001).

Dieser hochfrequente Anteil überlagert zwar die niederfrequente Aktivität (CURIO et al., 1994; OZAKI et al., 1998) und zeichnet sich durch mehrere kleine Wellen am aufsteigenden Ast der N20 aus. Diese Wellen persistieren auch nach einer höheren Anzahl an Mittlungen. Verschiedene Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese HF-Oszillationen aufgrund ihrer physiologischen Eigenschaften ein eigenständiges Phänomen reflektieren. Zeit-Frequenz-Analysen zeigen einen vom niederfrequenten Signal deutlich abgegrenzten hochfrequenten Signalanteil. Ein zweites, wichtigeres Argument für

2 Theoretische Grundlagen

die funktionelle Eigenständigkeit der HF-Oszillationen liefert eine Studie von Yamada (YAMADA et al., 1988). Yamada untersuchte das Verhalten der HF-Oszillationen während Schlaf und fand reduzierte bzw. eliminierte HF-Oszillationen während einer bestimmten Schlafphase. Gleichzeitig hatte Schlaf hingegen keinerlei Auswirkung auf die N20 (YAMADA et al., 1988; GOBBELE et al., 2004).

Diese auch als σ -burst bezeichnete niedrigamplitudige HF-Aktivität kann womöglich zur Analyse zeitlicher Abläufe von sich hoch-synchron repetitiv entladenden Neuronenkomplexen dienen (GOBBELE et al., 2000b), d.h. zur Untersuchung der Informationsübertragung stellvertretend am somatosensorischen System. Von besonderem wissenschaftlichen Interesse sind die HF-Oszillationen, da sie nicht-invasiv mit Methoden wie Magnetoenzephalographie und Elektroenzephalographie gemessen werden können. Trotzdem sind physiologischer Ursprung sowie Bedeutung der HF-Oszillationen noch weitgehend ungeklärt (MAEGAKI et al., 2000; HAEISEN et al., 2001). Man vermutet, dass die 600 Hz Aktivität sich eher auf multiple als auf einzelne Generatoren in verschiedenen Geweben zurückführen lässt (GOBBELE et al., 1998).

Präkortikale Generatoren wie Hirnstamm und Thalamus (EISEN et al., 1984; GOBBELE et al., 1998; HAEISEN et al., 2007) wurden bereits identifiziert. Zum Beispiel wären Oszillationen des postsynaptischen Membranpotentials thalamischer Neuronen denkbar. Diese könnten z.B. durch Entladungen in lemniskalen Afferenzen entstehen, oder durch periodisch auftretende intrathalamische Oszillationen erzeugt werden. Es gibt gute Hinweise darauf, dass sich die durch das EEG ableitbare thalamische Aktivität (P16) (SCHERG, 1992) auf den Thalamus-Ausgang beschränkt, da innere thalamische Neuronen wahrscheinlich sogenannte *closed field* Strukturen ausbilden und damit nach außen hin keine durch das EEG oder gar MEG messbare Aktivität aufweisen (CURIO et al., 1994; BUCHNER et al., 1995). Eine Theorie schlägt die Anfänge eines Aktionspotentials vor, welches durch thalamokortikale Relaisneuronen am Axon in Somanähe erzeugt würde. Vorstellbar ist eine initiale Depolarisation im MEG/EEG, welche im *Far-Field* erkennbar wäre, nicht aber die nachfolgende Repolarisation, welche ein quadrupolares Feldbild erzeugt. Auch der *Nucleus Reticularis Thalami* könnte einen nicht unwesentlichen Anteil an thalamischen HF-Oszillationen haben, da dieser an der Kontrolle von Arousal und selektiver, fokussierter Aufmerksamkeit maßgeblich beteiligt ist (GOBBELE et al., 2007).

Thalamische HF-Aktivität könnte Entladungen thalamokortikaler Nervenbahnen reflektieren (CURIO et al., 1994; GOBBELE et al., 1998, 1999; KLOSTERMANN et al., 2002). Hierbei könnte es sich um tiefe Quellen handeln, welche am Anfang der Nervenbahnen entstehen. Deren Orientierung der Quellen ändert sich am Axonende (in der weißen Substanz) aufgrund der leichten Drehung der Axone kontinuierlich von radial nach tangential, bevor die Nervenbahn in die graue Substanz des Brodmann Areal 3b verläuft.

Weiterhin wurden kortikale HF-Generatoren in der Nähe des N20 Generators gefunden (CURIO et al., 1994; GOBBELE et al., 1998) und können terminale Segmente der thalamokortikalen affferenten Neurone darstellen, welche in einer terminalen Repolarisation (präsynaptisch) enden. Es kann sich auch um Entladungen der ersten postsynaptischen kortikalen Zellen handeln - in dem Fall müssten diese hoch synchron auf den Stimulus reagieren sowie untereinander abgestimmt sein. Angenommen werden auch auf Gamma-Amino-Buttersäure reagierende (GABA)-Interneurone aus Schicht IV, welche auf thalamokortikalen Input antworten (HASHIMOTO et al., 1996; SWADLOW

et al., 1998). Eine komplementäre Sichtweise postuliert sehr schnelle exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSPs) welche durch non-N-Methyl-D-Aspartat Rezeptoren gesteuert werden (STERN et al., 1992; CURIO et al., 1994). Welchen Anteil lokale intrakortikale Loops oder sogenannte *Chattering Cells* (GRAY und MCCORMICK, 1996), eine bestimmte Art Pyramidenzellen, als Generatoren der kortikalen HF-Oszillationen haben, ist noch nicht abschließend geklärt.

Falls die 600 Hz Aktivität also zu einem Teil durch hoch-frequente Entladungen thalamokortikaler Afferenzen entsteht, wäre es möglich, Summenaktionspotentiale eines kortikalen oder thalamischen Zellverbandes sichtbar zu machen. Falls es sich bei den Generatoren der HFOs teilweise um sehr schnelle non-NMDA Glutamaterezeptoren handelt, wäre es auch möglich, durch gezielte Filterung (in hoch- und niederfrequent) das Verhalten unterschiedlicher Rezeptortypen im Zusammenhang mit der Untersuchung von Medikamenten zu beobachten. Falls es sich bei den HFOs teilweise um inhibitorische Interneuronen handelt, könnten diese bei der Modulation von evozierten Potentialen durch verschiedene *top-down* Prozesse eine wichtige Rolle spielen.

2.2 Verfahren zur Aufnahme neuronal evozierter Aktivität

Das Magnetoencephalogramm (MEG) erfasst die magnetische, während das Elektroencephalogramm (EEG) die elektrische Aktivität des Gehirns misst. Beide Aktivitäten entstammen jedoch demselben Ursprung, nämlich der Oszillation neuronaler Netze. Magnetfelder entstehen durch die gerichtete Bewegung elektrischer Ladungen, d.h. bei Stromfluss. Alle Nervenzellen (wobei die Pyramidenzellen der Großhirnrinde in diesem Fall von besonderer Bedeutung sind) erzeugen intra- und extrazelluläre Ströme. Die auf diese Weise erzeugten Magnetfelder zeichnen sich, im Vergleich zu dem um ca. zwei Milliarden mal stärkeren Erdmagnetfeld, durch sehr geringe Feldstärken von wenigen hundert Femto-Tesla (10^{-15}T) (ANDRÄ und NOWAK, 2007, S.210) aus, sodass es besonderer Detektoren zu deren Messung bedarf, den sogenannten SQUIDs (Superconducting Quantum Interference Device, Supraleitende Quanteninterferenzdetektoren). Die hohe Sensitivität dieser Messinstrumente wird durch ihre schwach supraleitenden Eigenschaften erreicht. Zur Aufnahme der durch die Aktivität der Nervenzellen erzeugten Signale verwendet man supraleitende Flusstransformatoren, welche das Signal an die SQUIDs weiterleiten. Nur die Kühlung durch -269°C kaltes flüssiges Helium, das die SQUIDs in einem Kryostaten umgibt, ermöglicht die Supraleitung. Die Messung kleinster magnetischer Felder kann nur durch eine gute Abschirmung von äußeren Störfeldern, z.B. dem Erdmagnetfeld, realisiert werden. In Jena erfolgt dies durch eine spezielle Messkammer, welche aus mehreren Schichten des sogenannten μ -Metalls besteht. Auch die Magnetfeldsensoren selbst können einen Teil der passiven Abschirmung äußerer Störeinflüsse beinhalten: durch die gegenläufige Anordnung der beiden Spulen im Gradiometer werden homogene Magnetfelder (parallele Feldlinien) blockiert, während Signale inhomogener Felder weitergeleitet werden. Das Gradiometer an sich bewirkt somit eine Störfeldunterdrückung, da homogene Magnetfelder in der Regel nicht biogenen Ursprungs sind (ANDRÄ und NOWAK, 2007, S.113). Da das Magnetfeld mit zunehmendem Abstand der Sensoren zur Quelle (Faktor $\frac{1}{r^2}$, mit r = Abstand Quelle zu Sensor, Biot-Savart-Gesetz) ¹ abnimmt, muss sich der Kopf mit dem zu messenden Areal in

¹Dieser Faktor kann je nach Umgebung, Sensortyp und Art der Quelle variieren

kleinstmöglichem Abstand zu den Detektoren befinden.

Die Richtung eines solchen Magnetfeldes verläuft immer um 90 Grad versetzt zum zugehörigen Stromfluss. Durch die Architektur der Großhirnrinde (Neokortex) bedingt befinden sich die Pyramidenzellen senkrecht zur . Dies ist bei Wirbeltieren wie z.B. dem Kaninchen oder einer Ratte der Fall. Die zugehörigen Feldlinien verlaufen hauptsächlich waagrecht zur Schädeloberfläche und könnten somit nur in geringem Maße von entsprechenden Magnetfeldsensoren erfasst werden, da sie nur in geringem Maße von der Oberfläche austreten (HANSEN et al., 2010, S.5). Die Aktivität der Quelle ist radial. Mit der Oberflächenzunahme des Neokortex geht bei höheren Wirbeltieren - wie z.B. beim Menschen oder beim Affen - die Faltung, d.h. die Gyrierung, der Großhirnrinde einher (ANDRÄ und NOWAK, 2007, S.214). In den Wänden einer Neokortexfurche liegen die Pyramidenzellen waagrecht (tangential) zur Kopfoberfläche, wobei das zugehörige Magnetfeld aus der Schädeloberfläche austreten und gut von den Magnetfeldsensoren erfasst werden kann. Mit älteren MEG-Systemen, bei welchen die Kanäle räumlich begrenzt über der *Region of interest* angeordnet waren, konnten lediglich solche tangentialen Quellen gemessen werden. Mit der dreidimensionalen Anordnung der Messstäbe, welche über den gesamten Kopfbereich verteilt sind, erlaubt das 306-Kanal-Messsystem auch bedingt die Messung radialer Quellen.

Im Vergleich zum MEG misst das Elektroenzephalogramm (EEG) die summierte elektrische Aktivität des Gehirns durch direkte Aufzeichnung der Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche. Die Amplituden der EEG-Spannungen liegen normalerweise in einem Bereich von 10 bis 150 μV . Im Gegensatz zum MEG, welches gegenüber tiefen und damit von den Sensoren weiter entfernt gelegenen Aktivitätsquellen weitestgehend insensitiv ist, sind im EEG auch Hirnstamm- sowie thalamische Potentiale zu sehen. Das EEG kann radiale Quellen direkt erfassen. Somit erklärt sich auch der Vorteil aus der Kombination der beiden Messmethoden: aufgrund der vorwiegend radialen Orientierung der P16 und vor allem der P22, zeigen beide Komponenten ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis im EEG verglichen mit dem MEG (WOOD et al., 1985; HAUEISEN et al., 1995). Nachteilig zeigt sich jedoch die Tatsache, dass das EEG von den unterschiedlichen Gewebeleitfähigkeiten (Schädel, Haut und Zerebrospinalflüssigkeit) beeinflusst wird (HAMALAINEN und SARVAS, 1987; ANDRÄ und NOWAK, 2007, S.224), welche wiederum fast keinerlei Auswirkungen auf das MEG zeigen.

Beide Methoden erlauben also eine nicht-invasive Erfassung elektrophysiologischer Phänomene mit hoher zeitlicher Auflösung im Millisekundenbereich. Im Bereich der Quellenrekonstruktion ergeben sich jedoch bestimmte Hindernisse, welche im Folgenden kurz erläutert werden.

2.3 Das inverse Problem

Das sogenannte inverse Problem bezeichnet ein mathematisches Modell, bei welchem man von den beobachteten Auswirkungen eines Systems in bestimmten Anwendungsfällen nicht eindeutig auf die zugrunde liegenden Ursachen schließen kann. Für die Rekonstruktion von Aktivitätsquellen im Gehirn bedeutet dies mit anderen Worten, dass sich die Verteilung der Stromquellen nicht eindeutig aus der gemessenen Feld- oder Potentialverteilung an der Kopfoberfläche rekonstruieren lässt. Das gemessene Oberflächenpotential setzt sich häufig aus mehreren Quellen zusammen, d.h. unterschiedliche Generatoren können zur Entstehung der Potentialschwankung beigetragen haben. Um

von einem gemessenen Magnetfeld auf die zugrunde liegende Stromverteilung schließen zu können, muss man daher von bestimmten physiologisch relevanten Modellannahmen ausgehen (ANDRÄ und NOWAK, 2007, S.225). Diese Modellannahmen betreffen einerseits die Gestalt der Quelle selbst, die z.B. als elektrischer Dipol rekonstruiert werden kann, andererseits deren extrazelluläre Umgebung, die als Volumenleitermodell in die Berechnung eingeht. Das Strom-Dipol-Modell ist ein solches Quellenmodell. Für die Berechnung eines Dipols stehen drei Konzepte zur Verfügung: Das Modell des *Moving Dipole*, *Rotating Dipole* und des *Fixed Dipole*. Ersterer ändert im Laufe der Zeit Ort, Stärke und Richtung, zweiter nur Richtung und Stärke, jedoch nicht den Ort. Nur der *Fixed Dipole* kann lediglich seine Stärke ändern. Für jede einzelne Dipolquelle werden jeweils mehrere Parameter berechnet: drei Raumkoordinaten, Orientierungswinkel und die Signalstärke in Form der Dipolstärke. Der Ansatz des sogenannten iterativen Verfahrens, welches die Lokalisation einer oder auch mehrerer Quellen, sowie deren Orientierung und den zeitlichen Aktivitätsverlauf mit einschließt, bedient sich bei der Berechnung dieser Modellannahmen. Dabei wird für jeden Zeitpunkt bei der Berechnung die zugehörige Potentialverteilung an der Kopfoberfläche simuliert und mit der real gemessenen Konfiguration verglichen. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis die nicht erklärbaren Anteile durch das Modell möglichst minimiert sind. Die Abweichung bis zu 15 Prozent bedeutet eine 85 prozentige Güte, die gemessenen Daten zu erklären.

Da auch extrazelluläre Ionenströme Magnetfelder erzeugen, muss der Extrazellulärraum (Liquor) ebenfalls mit geeigneten Modellen beschrieben werden (Volumenleitermodell). Für den somatosensorischen Kortex eignet sich besonders gut das Modell einer Kugel, da diese den realen Verhältnissen im Bereich des Parietallappens weitgehend entspricht. Für eine wesentlich realistischere Berechnung sollte man jedoch auf das sogenannte Randelementmodell (Boundary Element Methods Modell oder BEM) zurückgreifen, welches eine numerische Beschreibung der realistischen Volumenleiter darstellt (HAMALAINEN und SARVAS, 1987). Hierbei werden Kortexoberfläche bzw. die Oberfläche der Zerebrospinalflüssigkeit oder Schädel und Haut mit Dreiecken nachgebildet. Die zugrunde liegenden Daten erhält man über die anatomische Aufnahme des Kopfes mittels Magnetresonanztomographie. Da das EEG anfällig gegenüber unterschiedlichen Leitfähigkeiten einzelner Gewebe ist, wird für die Quellenrekonstruktion ein Dreischalenmodell aus Liquor, Schädel und Kopfhaut erstellt, welches die unterschiedlichen Leitfähigkeiten der genannten Gewebe berücksichtigt.

2.4 Fragestellung und Hypothesen

Potentialableitungen am menschlichen somatosensorischen Kortex bei peripherer elektrischer Stimulation des Mittelarmnervs erlauben eine stufenweise Analyse des sensorischen Informationsflusses und somit indirekt Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden Mechanismen und Generatoren. Es finden sich im Hinblick auf die funktionellen Eigenschaften der HF-Oszillationen bis dato hauptsächlich Studien, welche den Einfluss elementarer, stimulus-gebundener Parameter, wie z.B. Interstimulusintervall (ISI) (KLOSTERMANN et al., 1999), Doppelstimulus-Intervalle (JAROS et al., 2008), Interferenz durch Bewegung (KLOSTERMANN et al., 2001; INOUE et al., 2002; TANOSAKI et al., 2002; GOBBELE et al., 2003) oder Interferenz durch somatosensorische Stimulation (HASHIMOTO, 2000) untersuchten. Wird die zerebrale Signalweiterleitung/-verarbeitung durch

2 Theoretische Grundlagen

die Änderung von Stimulusparametern wie ISI, Stimulusintensität, oder auch durch die Art und Häufigkeit des Vorkommens eines Stimulusereignisses beeinflusst, spricht man von *bottom-up*-Modulation.

Beispielsweise wurde die N20 bei Bewegung eines Fingers der elektrisch stimulierten Hand als unverändert (RUSHTON et al., 1981; VALERIANI et al., 1998), attenuiert (KLOSTERMANN et al., 2001; GRAY und MCCORMICK, 1996; ROSSINI et al., 1996) oder sogar erhöht (GANTCHEV et al., 1994) beschrieben. Die hochfrequente Komponente erwies sich jedoch als stabil (KLOSTERMANN et al., 2001). Eine weitere Form der Interferenz wurde von der Arbeitsgruppe Hashimoto (HASHIMOTO, 2000) im MEG untersucht. Während der elektrischen Stimulation wurde die Handfläche der elektrisch stimulierten Hand des Probanden kontinuierlich mit Schaumgummi berührt. Die Autoren berichteten eine stark attenuierte N20, während die Anzahl der HFO Peaks während der Berührung leicht zunahm. Diese Ergebnisse lassen auf eine inverse Beziehung zwischen der N20 und ihrem hochfrequenten Korrelat schließen und damit auf unterschiedliche Generatoren der beiden Komponenten. Hashimoto vermutete, dass die kortikalen HFOs lokale Aktivität inhibitorischer GABA-Interneuronen aus Schicht IV darstellen. Da inhibitorische Interneuronen mit einer Frequenz von >600 Hz (SWADLOW, 1989; SWADLOW et al., 1998) oszillieren, scheinen sie resistent gegenüber refraktären Mechanismen zu sein und adaptieren daher, im Gegensatz zur N20, nicht auf synaptischen Input. Swadlow argumentiert, dass diese Interneuronen die Pyramidenzellen durch Feed-Forward Inhibition kontrollieren und damit auch die Amplitude der N20 während der somatosensorischen Interferenz reduzieren. Nach Swadlow entsteht die Feed-Forward Inhibition durch den thalamischen Input der Interneuronen in Kombination mit der Synapsenbildung zu anderen Interneuronen (SWADLOW et al., 1998). Hashimoto wirft auch die Frage auf, ob absichtliche, aufmerksamkeitsbedingte *top-down* Effekte die Ausprägung der HFOs beeinflussen könnten. *Top-down* Einflüsse bezeichnen die kognitive Beeinflussung der Wahrnehmung und damit die Reaktion des Gehirns auf bestimmte Reizkonstellationen, z.B. das selektive Filtern relevanter und irrelevanter Information.

In der aktuellen Studie sollte ein geeignetes Paradigma gefunden werden, welches gleichzeitig *bottom-up* und *top-down* Einflüsse auf die in zwei Frequenzbändern vorkommenden frühen evozierten Antworten nach elektrischer Stimulation peripherer Nerven erzeugt. Dies soll einerseits durch die Interferenz einer konkurrierenden Modalität und andererseits durch einen variierenden Stimuluskontext realisiert werden, in dem die evozierten Komponenten der somatosensiblen Stimulation vorkommen. Der variierende Stimuluskontext wird durch ein Oddballparadigma erzeugt, bei welchem dem Probanden eine Abfolge gleichartiger Reize mit wenigen, vom Schema abweichenden Zielreizen, dargeboten wird. Als Kontext wird daher der Zusammenhang zwischen seltenen Zielreizen und sich wiederholenden Standard-Stimuli, welche vor oder nach einem Zielreiz auftreten und die Bedeutung eines Zielreizes (auch subjektiv) beeinflussen, bezeichnet.

Typische Antwort auf den vom Schema abweichenden Stimulus, dem devianten Stimulus (Zielreiz), ist eine positive ausgedehnte Komponente bei ca. 300 ms nach Stimulusgabe (Stimulusonset), die sogenannte P300 oder P3. Die Subkomponenten der P3 sind mit relativ wenig Aufwand zu erhalten, wobei sich Amplituden und Latenzen zuverlässig reproduzieren lassen (HALL et al., 2006). Die P3 besteht aus zwei Subkomponenten, der P3a und der P3b, wobei letztere als die klassische P3 gilt (BLEDOWSKI et al., 2004). Sie tritt in einem Zeitbereich von 300-600 ms nach einem Zielreiz

2 Theoretische Grundlagen

auf und wird in Zusammenhang mit dem Stimulus-Kontext gebracht. Die P3b wird mit kognitiven Prozessen wie Orientierung, Aufmerksamkeit oder Gedächtnis in Verbindung gebracht (PINEDA et al., 1997). Sie ist zentro-parietal bzw. parietal lokalisierbar (SAMS et al., 1983; CROFT et al., 2003), wobei die P3a mehr frontocentral zu finden ist (BLEDOWSKI et al., 2004).

Der Vergleich der P3 Komponente über verschiedene Modalitäten (vorwiegend auditorisch vs. visuell) wurde bereits beschrieben (z.B. PINEDA und SWICK, 1992; BROWN et al., 2007). Die Stimulusverarbeitung (z.B. bei auditorischen Stimuli) erwies sich als zweistufig, wobei frühe Komponenten (N100, N130 und P200) eher modalitätsspezifisch, spätere (P250, P3 und P350) mehr kontextabhängig moduliert werden (BROWN et al., 2007). Diesen Zusammenhang hat Pineda (PINEDA et al., 1997) in einem bimodalen Experiment untersucht (auditorisch vs. visuell). Zielreize traten entweder im intra- oder im intermodalen Hintergrund auf, d.h. visuelle Zielreize in visuellem Hintergrund oder visuelle Zielreize in auditorischem Hintergrund. Pineda zeigte, dass die Amplitude der P3 bei intermodalem im Vergleich zu intramodalem Hintergrund erhöht war und eine schnellere Latenz aufwies. Aufgrund der Tatsache, dass sich kontextbezogene Modulation im Zeitrahmen der P3 abspielt, eignet sich der Zeitraum der P3 als *Kontextmodell* für die Untersuchung aufmerksamkeitsbedingter Modulation früher somatosensorisch evozierter Komponenten. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Aufgabenstellung (z.B. räumliche Diskrimination zweier Stimulationsorte vs. Erkennen eines bestimmten Stimulationsortes) modulierend auf die Amplitude früher Komponenten im primär somatosensorischen Kortex einwirkt (HUONKER et al., 2006; GOETZ et al., 2010), was möglicherweise auf laterale Inhibition zurückzuführen ist. Im Vergleich zum nicht gefilterten ², unmodulierten Signal bewirkt laterale Inhibition eine Veränderung der kortikalen Antwort in Form von Amplitudenverminderung oder -erhöhung, was vermutlich auf eine nicht plastische aber funktionelle Änderung von Representationsarealen im somatosensiblen Kortex zurückzuführen ist. Thalamische Einflüsse wurden in dieser Studie jedoch nicht untersucht.

Die Funktionsweise der Informationsübertragung zwischen Thalamus und Großhirnrinde kann mithilfe mehrerer Modelle beschrieben werden. Auf zellulärer Ebene konnte Sillito (SILLITO et al., 1994) am visuellen Kortex der Katze zeigen, dass die Eigenschaften rezeptiver Felder der kortikalen Schicht IV unter anderem durch das Muster thalamokortikaler Afferenzen bestimmt werden. Da diese Verbindungen nur einen kleinen Teil der Synapsen zu den Zellen aus Schicht IV ausmachen, vermutet er einen Mechanismus zur Verstärkung der thalamokortikalen Informationsvermittlung. Laut Alonso (ALONSO et al., 1996) entladen thalamische Neuronen mit überlappenden rezeptiven Feldern, welche dieselbe Ausdehnung, Position und Größe aufweisen, oft synchron. Dies könnte zu einer nicht-linearen Verstärkung des thalamokortikalen Inputs dienen, da die Effektivität synchroner Spikes im Gegensatz zur bloßen Summe der Effektivität zweier nicht synchron feuender Zellen erhöht ist. Dieser Mechanismus lässt sich wahrscheinlich auch für die Feedback-Schleife zwischen Thalamus und Kortex (SILLITO et al., 1994) nachweisen. Wenn kortikale Feedback-Neuronen, welche auf thalamische Relaisneuronen projizieren, entladen, veranlassen sie die Relaisneuronen synchron zu feuern und sichern so die thalamokortikale Informationsübertragung. Womöglich reflektieren auch die HFOs einen Teil dieser Feedback-Schleife und eignen sich daher zur Untersuchung dieser Fragestellung.

²hierbei ist die Modulation neuronaler Information, jedoch nicht das technische Filtern, gemeint

2 Theoretische Grundlagen

Informationsweiterleitung zwischen verschiedenen Hirnarealen kann ebenfalls durch mathematische Modelle (Kopplungsanalyse unter Einbeziehen der Aktivität der Signalquellen), indirekt beschrieben werden. Mit einem System aus Differentialgleichungen (welche die oszillatorische Aktivität von Hirnregionen beschreiben) und einer Kopplungsanalyse wurde bereits gezeigt, dass es möglich ist, uni- und bidirektionalen Informationstransfer zu unterscheiden (HAUEISEN et al., 2007; MILDE et al., 2009). Diese Methode soll auch hier Anwendung finden.

Die Frage, ob es möglich ist, Informationsweiterleitung z.B. in Form eines fortlaufenden Summenaktionspotentials im MEG zu visualisieren, wurde bereits in einer Reihe von Studien beschrieben. Untersucht wurde die Signalpropagation entlang von Nervenbahnen, nämlich die intraaxonalen longitudinalen Ionenströme der Aktionspotentiale (compound action potential, CAP) entlang des Armes nach elektrischer Stimulation des Mittellarmnervs (HARI et al., 1989; CURIO et al., 1991; HASHIMOTO et al., 1994; MACKERT et al., 1997, 2000). Hashimoto (HASHIMOTO et al., 1994) konnte den detaillierten Verlauf der Potentialverteilungen der CAPs erstellen, und fand ein quadrupolares Muster. Dies lässt sich aus zwei zusammengesetzten Dipolen, welche der De- und der unmittelbar folgenden Repolarisation am Nerven entstammen, erklären. Des Weiteren untersuchten Mackert (MACKERT et al., 2000) evozierte Felder nach elektrischer Stimulation des *Nervus Ulnaris* in einem Zeitraum von 7-16 ms nach Stimulusonset. Die Autoren rekonstruierten mithilfe des Strom-Dipol-Modells (Equivalent Current Dipole, ECD) repräsentative Orte an verschiedenen Positionen im menschlichen Armnervengeflechts (*Plexus brachialis*). Sie berichteten von einem dipolaren Muster zwischen 7 bis 9 ms nach Stimulusonset, welches die Wirbelsäule entlang läuft und bei 9 ms durch eine quadrupolare Feldverteilung ersetzt wird.

Kürzlich untersuchten Kimura und seine Mitarbeiter (KIMURA et al., 2008) im MEG die Signalübertragung entlang der thalamokortikalen Bahn nach elektrischer Stimulation des Mittellarmnervs. Die Autoren identifizierten eine dipolare magnetische M15 Komponente und beschrieben kontinuierliche Dipolpropagation vom Thalamus bis zum Handareal im primärsomatosensorischen Kortex (SI). Die Laufrichtung der Dipole korrespondierte sogar zu dem im MRT beschriebenen thalamokortikalen Pfad. Kimura (KIMURA et al., 2008) geht davon aus, dass der kontinuierliche Verlauf der Dipole entlang der Nervenbahn ein fortlaufendes Summenaktionspotential, ausgehend vom Ausgang der thalamokortikalen Nervenbahnen, darstellt. Er argumentiert, dass synaptische Potentiale im Thalamus selbst *closed field* Strukturen ausbilden und daher im *far-field* nicht erkennbar sind. Deswegen ist es sehr wahrscheinlich, dass die Deflektion bei 15 ms nach elektrischer Stimulation des Mittellarmnervs postsynaptischem Ursprung entstammt (AREZZO et al., 1979). Diese Annahme wurde bereits von Gobbele (GOBBELE et al., 2004) geäußert. Gobbele berichtete ebenfalls von kontinuierlicher Dipolpropagation, jedoch lediglich im hochfrequenten Bereich. Im niederfrequenten Bereich berichtete die Arbeitsgruppe von Dipolclustern in der Nähe des Hirnstammes, des Thalamus und der beiden kortikalen Regionen. Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse stellt sich die Frage, ob das Modell eines Stromdipols (Equivalent Current Dipole, ECD) ausreichend ist, um thalamokortikale Signalübertragung zu beschreiben, oder ob die vermeintliche Dipolpropagation vielmehr durch die zeitliche Überlappung der Aktivität zweier eng benachbarter Quellen entsteht.

Aus diesen Überlegungen ergeben sich drei Hypothesen:

2 Theoretische Grundlagen

1. Akustische Interferenz hat einen signifikanten Einfluss auf die somatosensorisch evozierten Felder und Potentiale in zwei Frequenzbändern.
2. Der Stimuluskontext (Standardton, devianter Ton) hat einen signifikanten Einfluss auf die somatosensorische Aktivität in zwei Frequenzbändern.
3. Kontinuierliche thalamokortikale Dipolpropagation beschreibt weniger ein Fortschreiten eines Summenaktionspotentials, als die zeitliche Überlagerung der Aktivität zweier benachbarter Quellen.

3 Materialien und Methoden

3.1 Studienteilnehmer

An der Studie nahmen zwölf gesunde Probanden (zehn weiblich, zwei männlich) im durchschnittlichen Alter von 25 (± 1.7) Jahren teil. Sie wurden vor dem Experiment über die Freiwilligkeit und den experimentellen Charakter der Studie aufgeklärt. Es bestand zu jeder Zeit die Möglichkeit, die Studie ohne Angabe von Gründen abbrechen. Die Studie erfüllte die Anforderungen der ansässigen Ethik-Kommission. Jede Versuchsperson musste Rechtshänder sein, durfte keine bekannten Hörschäden aufweisen, musste ausgeruht sein und durfte zudem am Tag vor einer Messung sowie am selben Tag weder Beruhigungsmittel, Nikotin, Kaffee oder Alkohol zu sich genommen haben. Diese Kriterien wurden vor jedem Untersuchungstag von Neuem abgefragt. Probanden, die diese Voraussetzungen nicht erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle Teilnehmer wurden mit sechs Euro pro Stunde bzw. mit Versuchspersonenstunden entlohnt. Zur Sicherung der Motivation wurde ebenfalls eine Prämie in Form von zusätzlichem Geld oder Versuchspersonenstunden für gewissenhaftes Absolvieren der gestellten Aufgaben in Aussicht gestellt.

3.2 Ablauf der Messung

Der große Teil der Studie fand im Biomagnetischen Zentrum des Universitätsklinikums der Friedrich Schiller Universität Jena statt. Die Messung der somatosensibel und auditorisch evozierten Magnetfelder erfolgte mit einem 306-Kanal Neuromag Helmsystem (Vectorview, Elekta Neuromag Oy, Helsinki, Finnland), die der elektrischen Potentiale mit einer zur Nase referenzierten 60-kanaligen EEG-Haube (Elekta, Neuromag Oy, Helsinki, Finnland). Ein kompletter Messdurchlauf bestand aus drei Versuchstagen. Zur Vermeidung von tagesabhängigen Vigilanzänderungen wurden die Teilmessungen jeweils an aufeinander folgenden Tagen zu ähnlicher Tageszeit durchgeführt, wobei der erste Messtag zur Überprüfung der Eignung eines Teilnehmers diente. Nach Erfüllung aller notwendigen Voraussetzungen erfolgte am zweiten und dritten Messtag die Hauptmessung. Der Ablauf der drei Messtage war für alle Probanden gleich. Zusätzlich wurde von jedem Teilnehmer ein anatomischer Datensatz im 1,5 Tesla Siemens Magnetom Kernspintomographen erstellt (isotropisierter T1 gewichteter Scan mit einer Auflösung von 1 mm). Dieser diente später der individuellen Quellenrekonstruktion.

3.2.1 Stimulation

Somatosensorische Stimulation

Für die elektrische Stimulation des Mittellarmnervs wurden monophasische, elektrische Strompulse mit einer Dauer von 200 μ s mittels eines DS7A Stimulators (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, England) appliziert. Das zugehörige Elektrodenpaar (Abstand der Elektroden: 2,5 cm) wurde am Handgelenk der rechten Hand des Probanden angebracht (Kathode Richtung proximal). Die jeweilige Stromstärke wurde individuell nach den Vorgaben der IFCN (= Summe aus motorischer und sensorischer Schwelle) an jedem Messtag vor der Messung adjustiert (MAUGUIERE, 1999).

Akustische Stimulation

Die binaurale auditorische Stimulation erfolgte mit TIP-300 Ohrhörern (Nicolet C-300). Die Tondauer betrug 50 ms bei einer Frequenz von 1000 Hz für den Standardton und 1050 Hz für den devianten Ton. Die Stimulus-Onset-Asynchronie (SOA), also der Abstand zwischen zwei Tönen, betrug 800 ms (GIESEDAVIS et al., 1993). Deviante Töne tauchten mit einer Wahrscheinlichkeit von 20 % auf. Für jeden Probanden wurde außerdem ein Hörtest für die Bestimmung der individuellen Hörschwelle durchgeführt.

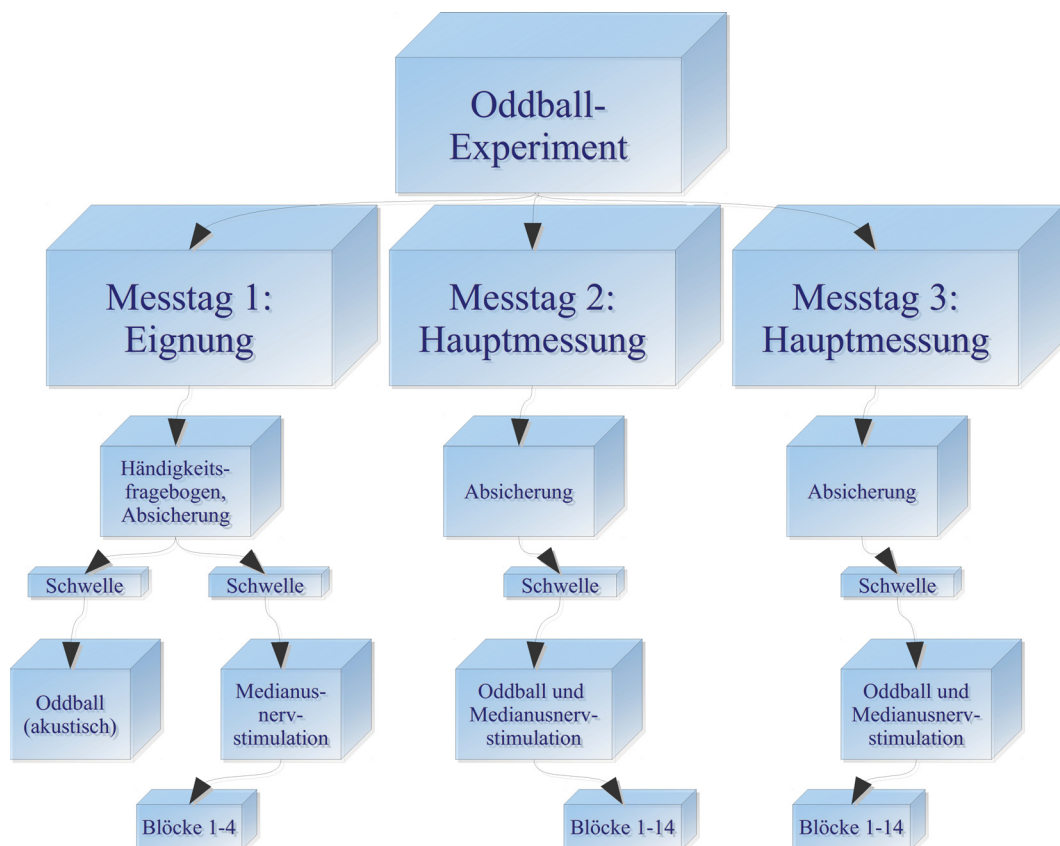


Abbildung 3.1: Schematischer Ablauf des Oddball-Experiments

3.2.2 EEG/MEG-Messung

Neben der Einverständniserklärung mussten sowohl ein Händigkeitsfragebogen als auch ein Absicherungsfragebogen zur Klärung der Ausschlusskriterien ausgefüllt werden. Zweiterer musste an jedem Messtag von Neuem beantwortet und mit Unterschrift bestätigt werden. Nach jedem Messtag wurden die Teilnehmer nochmals aufgefordert, ihr Bemühen, die ihnen gestellte Aufgabe nach bestem Wissen und Gewissen zu erfüllen, mit Unterschrift zu bestätigen. Um sicherzustellen, dass die dargebotenen Töne im Hauptexperiment sicher erkannt werden, wurde die Hörschwelle der zwei Töne am ersten Tag zusätzlich durch ein Audiogramm getestet.

Es mussten vor der Messung verschiedene Vorkehrungen getroffen werden: a) das Ablegen aller ferromagnetischen Gegenstände (Uhr, Schmuck, Kleidung mit metallischen Verschlüssen, usw.), um Störungen des Messsignals zu vermeiden b) das Kleben der EEG-Haube und c) das Anbringen zusätzlicher Elektroden und vier Lokalisationsspulen. Zu den zusätzlichen Elektroden zählten zwei Elektroden für das vertikale Elektrookulogramm (vEOG) über und unter dem rechten Auge sowie zwei Elektroden für das Compound Aktion Potential (CAP) an der Bizeps-Trizeps-Furche des rechten Armes zur Überprüfung der Laufzeit des elektrischen Signals.

Die genauen Positionen der Lokalisationsspulen, EEG-Kanäle und der anatomischen Landmarken (rechter und linker präaurikulärer Punkt sowie Nasion) wurden mittels eines ISOTRAK Digitalisierers (3SPACE FASTRAK, Polhemus Inc., USA) digitalisiert. Die ermittelten Positionen dienten später der Erstellung des Kopf-basierten Koordinatensystems. Um später Quellenlokalisationen durchführen zu können, muss das Kopf-basierte Koordinatensystem mittels dieser Positionen in das des MRT-Koordinatensystem transformiert werden. Die Impedanzen der einzelnen EEG-Elektroden lagen unter 20 kOhm. EEG und MEG-Daten wurden simultan mit einer Abtastfrequenz von 5 kHz aufgenommen. Der Tiefpassfilter betrug dabei 1660 Hz.

Der schematische Messablauf, welcher im Folgenden genauer beschrieben wird, ist in Abbildung 3.1 zu sehen.

Erster Messtag

Am ersten Messtag wurden alle Studienteilnehmer während eines einfachen auditorischen Oddball-Paradigmas auf ihre individuelle P3-Latenz untersucht. Dabei hörten sie insgesamt 600 Töne, 100 davon waren deviante Töne. Nach (PINEDA et al., 1997) ist bekannt, dass ein positiver Zusammenhang zwischen Ausprägung der P3 und aktiver Reaktion auf den Zielreiz besteht, daher wurden die Probanden angewiesen, möglichst unmittelbar nach jedem Zielreiz (devianter Ton) ein pneumatisches Bällchen zu drücken. Unmittelbar nach dieser Messung erfolgte die elektrische Reizung am Mittelarmnerv. Hierzu musste die individuelle Reizschwelle bestimmt werden, welche sich aus der Summe aus sensibler und motorischer Reizschwelle zusammensetzt. Der Arm wurde abgedeckt, um die Signalleitung über die Zeit konstant zu halten und ein Auskühlen zu verhindern. Die Teilnehmer wurden angewiesen, sich während der Messung so wenig wie möglich zu bewegen, einen Punkt im Raum zu fixieren und Blinzeln weitgehend zu vermeiden. Die elektrische Reizung erfolgte mit einer Wiederholrate von 2 Hz. Die Messung dauerte insgesamt eine Stunde á 6000 Einzelreizen, bestehend aus jeweils vier Teilmessungen (Blöcke) á fünfzehn Minuten. Nach fünfzehn Minuten wurde die Messung kurz pausiert, um die Anspannung des Probanden zu reduzieren. Am Anfang

eines Blocks wurde die Kopfposition neu ermittelt. Innerhalb eines Blockes setzte die Reizung randomisiert für 2 s aus. Um die Aufmerksamkeit und Vigilanz der Probanden so gut wie möglich zu gewährleisten, wurde die Anzahl der 2 s Pausen nach jedem Block vom Versuchsleiter abgefragt. Insgesamt ergaben sich für die vier Blöcke durchschnittlich 204 ± 9 Pausen.

Zweiter und dritter Messtag

Am zweiten und dritten Messtag fand die Hauptmessung statt. Nach Bestimmung der Reizschwelle erfolgten auditorische und elektrische somatosensorische Stimulation im selben Paradigma. Ein Abdecken des Armes sollte die Signalleitung konstant halten. Die elektrische Stimulation erfolgte zum Zeitpunkt der individuellen P3 Latenz (242 ± 15 bis 361 ± 12 ms post-Stimulus), welche am ersten Messtag bestimmt wurde. Die elektrische Stimulation erfolgte im Durchschnitt bei einer Latenz von 320 ± 13 ms nach der Gabe des auditorischen Stimulus. Abbildung 3.2 zeigt beispielhaft die Stimulussequenz während des Experiments.

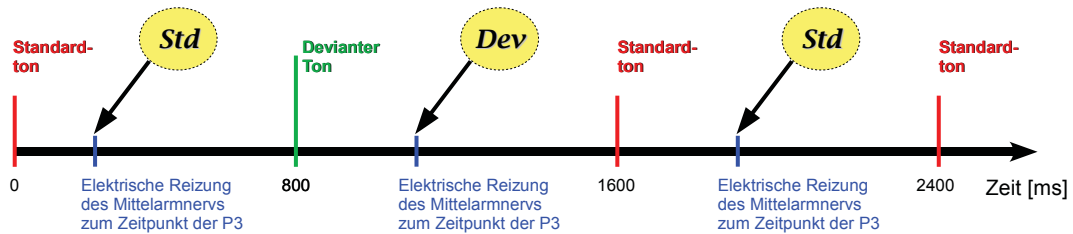


Abbildung 3.2: Schematische Zeitskala präsentierter akustischer und somatosensibler Reize

Auch die Hauptmessung wurde in 15-Minuten-Blöcke eingeteilt. Die Teilnehmer wurden angewiesen, sich während der Messung so wenig wie möglich zu bewegen, einen Punkt im Raum zu fixieren und Blinzeln weitgehend zu vermeiden. Pro Block wurden (nur auf einen Standardton folgend) elektrische Reize randomisiert für 2 s ausgelassen. Die Pausen wurden nach einem Block vom Versuchsleiter abgefragt. Die Kopfposition wurde, analog zum ersten Messtag, am Anfang eines jeden Blocks neu ermittelt. Die Probanden wurden angewiesen, auf den devianten Ton durch Drücken eines pneumatischen Bällchens zu reagieren. Jede der beiden Messungen dauerte ungefähr 3,5 Stunden. Pro Stunde wurde eine Anzahl von 3600 Standardtönen (minus 142 Pausen), 900 Devianten und 4500 elektrischen Stimuli erreicht. Die Performance p wurde in jedem Block neu berechnet, indem die Anzahl der richtig gedrückten (Ct: correct targets), richtig nicht gedrückten (Cn: correct non-targets), verpassten Trials (Mt: missed targets) und der falsch positiven (Fp: false positives) durch das Stimulationsprogramm ausgezählt wurde.

$$p = \frac{Ct + Cn}{Ct + Cn + Mt + Fp} \quad (1)$$

3.3 Datenanalyse und statistische Auswertung

3.3.1 Datenvorverarbeitung

Jeder Messdatensatz wurde mit der Max-Filter Software Version 2.0.21 der Firma Elekta Neuromag (Elekta Neuromag Oy, Finland) aufbereitet, welche das Rohsignal zuverlässig von Umgebungsrauschen und anderen Störungen (verursacht durch elektrische Geräte) bereinigt. Der mathematische Algorithmus dieser Software trennt zwischen inner- und außerhalb des Sensorhelmes vorkommenden Signalkomponenten und eliminiert von außerhalb kommende, in der Regel nicht biogene Störquellen. Ein weiterer Vorteil dieser Software ist die Kopf-Bewegungs-Korrektur, daher die erneute Messung der Spulenposition zu Beginn jedes Blocks. Diese Korrektur ist unerlässlich, da die Messdaten der einzelnen Blöcke ansonsten nicht zu einem Gesamtdatensatz gemittelt werden könnten. Die Bewegungskorrektur projiziert die abweichenden Positionen der Lokalisationsspulen nach der Bewegung des Kopfes auf die vorgegebenen und ermittelt zudem korrigierte Signalstärken am Ort der Projektion.

Das Mitteln bestimmter Zeitfenster um ein Stimulusereignis erfolgte ebenfalls mithilfe der Software von Elekta Neuromag. Jedes Stimulusereignis (Ton, elektrischer Reiz) war durch ein eindeutiges Kodierungssignal (Trigger) im kontinuierlichen Messdatensatz gekennzeichnet. Hieraus entstanden einfache Mittlungskategorien, wie z.B. die elektrische Reizung am ersten Messtag, oder auch zusammengesetzte Mittlungskategorien, wie Medianus mit vorangegangenem akustischem Ereignis (Standardton, oder devianter Ton). Die relevante Datenanalyse bezog sich also rein auf die somatosensorische Stimulation. Zur weiteren Verarbeitung ergaben sich drei relevante Mittlungskategorien, welche wie folgt in Tabelle 3.1 beschrieben werden:

Tabelle 3.1: Bezeichnung und Erklärung der drei Vergleichsbedingungen/ Mittlungskategorien

Bezeichnung	Erklärung
Knt	Kontrollmessung, elektrische Reizung des Mittelarmnervs ohne Hintergrundstimulation
Std	Standardreiz, elektrische Reizung des Mittelarmnervs mit vorangegangenem Standardton
Dev	Devianter Reiz, elektrische Reizung des Mittelarmnervs mit vorangegangenem deviantem Ton

Ein gemitteltes Signal stellt eine Epoche dar, welche die gemittelte evozierte Antwort in allen Kanälen in einem bestimmten Zeitraum vor (prä-) und nach (post-) dem Trigger beinhaltet. Die Prästimuluszeit betrug 30 ms bei der Kontrollmessung und 100 ms bei der Hauptmessung, die Poststimuluszeit hingegen 80 ms für die Kontrollmessung und 400 ms für die Hauptmessung. Somit entstanden ca. 6000 Mittlungen in der Kontrollbedingung, 19714 ± 1713 ($+769 \pm 35$ Pausen) in der Standardbedingung und 5063 ± 439 für die deviante Bedingung.

Die weitere Datenaufbereitung erfolgte zunächst mit Matlab Version 2009. Hier wurden die bereits gemittelten Datensätze gefiltert und der durch den elektrischen Stimulus entstandene Stimulusartefakt entfernt. Dieser Stimulusartefakt stellt eine Art Echo der Reizgabe dar und spiegelt sich im gemessenen EEG/MEG-Signal als 3-4 ms andauernde Störung wider. Dieses wird zum Zeitpunkt

seines Auftretens aus dem Messsignal herausgeschnitten. Die Filterung der Daten erzeugte zwei separate Frequenzbänder, welche im Text weiterhin als NF und HF bezeichnet werden. Bei NF handelt es sich um den niederfrequenten Signalanteil, welcher durch eine Bandpass-Filterung von 10-300 Hz sichtbar gemacht werden kann. HF hingegen bezeichnet den hochfrequenten Signalanteil, welcher bei einer Filterung von 450-750 Hz gezeigt werden kann. Die Filterung erfolgte mit einem Butterworth Filter der 4. Ordnung. Hierbei handelt es sich um einen kontinuierlichen Frequenzfilter, welcher aus einem sogenannten Durchlassbereich und einem Sperrbereich für verschiedene Frequenzanteile besteht.

Ein weiterer Schritt der Datenvorverarbeitung, die Basislinienkorrektur, wurde mit dem Programm Curry Version 4.6 (Compumedics NeuroScan, Charlotte, NC, USA) durchgeführt, welches später zur Quellenanalyse diente. Mittels der sogenannten Basislinienkorrektur wird ein Signalbereich im Messsignal gewählt, welcher keine relevante Aktivität (Prä-Trigger) beinhaltet. Das gesamte Messsignal wird anschließend auf den mittleren Rauschpegel dieser Ruheaktivität normiert. Der Wertebereich für die Basislinienkorrektur wurde in einem Signalbereich vor der Stimulusgabe gewählt; -70 to -2 ms für die Daten der Hauptmessung und -20 to -2 ms für die Kontrollmessung am ersten Tag. Von 60 EEG-Kanälen wurden pro Versuchsperson durchschnittlich 4 (± 1) wegen Störungen ausgeschaltet, jedoch kein magnetischer Kanal. Zuletzt wurde das EEG auf eine Common Average Reference (CAR) umreferenziert.

Des Weiteren wurden die zeitliche Ausdehnung und die höchste Amplitude der P3 anhand des Messdatensatzes des ersten Messtages bestimmt. Die ermittelte Peakamplitude wurde dann mit den Peakamplituden der P3 des jeweils ersten Blocks von Messtag zwei und drei verglichen und die prozentuale Abnahme im Vergleich zur Kontrolle bestimmt.

3.3.2 Quellenanalyse

Ergebnisse früherer Studien schlagen ein 3- bzw. 4-Dipolmodell zur Erklärung der evozierten Felder und Potentiale vor. Dieses besteht aus einer Hirnstamm-Komponente (P14) (GOBBELE et al., 1999) (welche in dieser Studie nicht berücksichtigt wird), einer präkortikalen, thalamischen Komponente (P16) (SCHERG, 1992; GOBBELE et al., 1998), einer kortikalen tangentialen Komponente (N20) (HAUEISEN et al., 2001, 2007) und einer kortikalen radialen Quelle (P22) (BUCHNER et al., 1994; GOBBELE et al., 1998). Zur Analyse der Quellen wurde das Modell eines Stromdipols verwendet (BRAUER et al., 2001), welche in Kombination alle elektrischen und magnetischen Feldverteilungen für beide Frequenzbänder erklären sollte. Es wurde für jeden Probanden ein 3-Dipolmodell unter Verwendung des *Sequential Brain Source Imaging* berechnet (SCHERG und BERG, 1996), welches mit dem Modell des *Fixed dipoles* jeweils drei Dipole in einer Sequenz für HF und NF errechnet. Zur Berechnung der Dipole wurden jeweils drei Zeitbereiche der maximalen Quellstärke in den Zeitfenstern von 13-18 ms (P16), 18-23 ms (N20) und 20-26 ms (P22) festgelegt.

Daraufhin folgte eine Singulärwertzerlegung (Singular Value Decomposition, SVD). Dieses Verfahren faktorisiert die Messdaten, welche in Form einer Matrix vorliegen. Anhand dieser Werte können dann die Eigenschaften der Matrix, in diesem Fall die einzelnen Signalkomponenten, also eine Art Untereinheit des Messsignals, abgelesen werden. Diese stellen die Vorstufen zu den einzelnen Signalquellen dar, aus welchen die neuronale, evozierte Aktivität zusammengesetzt ist. Die Singulär-

3 Materialien und Methoden

wertzerlegung erfolgt nach dem mathematischen Prinzip der Hauptkomponentenanalyse (principal component analysis: PCA). Dieses Verfahren setzt voraus, dass die einzelnen Komponenten im mathematischen Sinne orthogonal zueinander stehen.

Für jede Versuchsperson wurde ein dreischaliges Randelementemodell (Boundary Elements Method Model = BEM Model) erstellt, welches aus den Oberflächen von Haut, Schädel und Liquor bestand. Angenommen wurden homogene Leitfähigkeiten zwischen den einzelnen Schalen. Berücksichtigt wurden jeweils die unterschiedlichen Schichtdicken und Leitfähigkeiten der drei Oberflächen und im Inneren, welche jeweils 0,33, 0,0042 und 0,33 S/m (GEDDES und BAKER, 1967) betrugen. Die Dreieckskantenlänge betrug jeweils 10, 9 und 7 mm.

Die Restvarianz nach dem Dipolfit für die Kombination von EEG/MEG betrug im Mittel 39,4% ($\pm 4,6\%$) für die *fixed* HF Dipole und 27,5% ($\pm 1,5\%$) für die *fixed* LF Dipole in einem Zeitfenster von 16-25 ms. Diese Werte erscheinen zunächst recht hoch. Soweit bekannt verwenden jedoch nur sehr wenige Arbeitsgruppen die kombinierte Dipolanalyse für EEG/MEG, daher existieren nur wenige Vergleichsmöglichkeiten. Jaros und Mitarbeiter (JAROS et al., 2008) berichteten zum Beispiel von einer Restvarianz von 19,8% für den kombinierten Dipolfit bei HF. In dieser Studie wurden jedoch nur ein 31-Kanal MEG und ein 32-Kanal EEG verwendet. Niedrigere Werte, sofern sie überhaupt von anderen Gruppen berichtet werden, werden gewöhnlich durch eine Auswahl einer kleineren Anzahl bestimmter Kanäle in der Region des Interesses erreicht. Kanäle, die kein Signal beinhalten, werden ausgeschlossen, um Rauschen zu reduzieren (BAST et al., 2007). Da die Anzahl relevanter Kanäle von Proband zu Proband variieren kann, wurden alle Kanäle (mit Ausnahme der gestörten Kanäle) in die Auswertung eingeschlossen, um die Vergleichbarkeit zwischen den Testpersonen zu sichern.

Für NF entstanden demnach jeweils drei Quellen pro Bedingung, zwei kortikale (N20, P22) und eine präkortikale, thalamische Quelle (P16); selbige Quellen gelten analog für HF, wobei diese in eine präkortikale Quelle (HFp), eine kortikal tangential (HFkt) und eine kortikal radiale Quelle zerfallen. Die nachstehende Tabelle 3.2 zeigt nochmals die verschiedenen Quellen für jede Bedingung. Ziel der Untersuchung war nun die Analyse der Veränderungen von Quellenamplituden bei verschiedenen Bedingungen.

Tabelle 3.2: Unterteilung der drei Quellen je nach Frequenzband

	NF	HF
Knt	P16, N20, P22	HFp, HFkt, HFkr
Std	P16, N20, P22	HFp, HFkt, HFkr
Dev	P16, N20, P22	HFp, HFkt, HFkr

3.3.3 Parameter und statistische Auswertung

Oddballparadigma

Zur weiteren Auswertung wurden die durch die Quellenanalyse errechneten Parameter der Dipolaktivierungskurven (Frequenz, Latenz, Dipolstärke, Dipolorientierung sowie Quellort in Form von x, y und z-Koordinaten) pro Komponente verwendet. Die Frequenz der HF-Quellen wurde anhand der Einzeldipolkurven ermittelt. Verwendet wurde immer diejenige Latenz, Orientierung und derjenige

Ort der maximalen Dipolstärke. Die Latenz gilt als der zeitliche Abstand zwischen Stimulusgabe und der Welle der höchsten Amplitude (Peak-Amplitude). Latenz, Ort (mit Normierung auf den Kopfmittelpunkt) und Dipolstärke konnten ohne Umrechnung aus der Ergebnisdatei übernommen werden, nicht aber die Orientierung einer Quelle. Um die Orientierung zu beschreiben wurden generalisierte Koordinaten in Form von Winkeln zwischen dem Ortsvektor \vec{r} (x, y und z) und dem Vektor \vec{q} der Dipolstärke (q_x , q_y und q_z) eingeführt. Die Werte der Winkel konnten 0 (radial) bis 90° (tangential) erreichen ¹

$$\cos(\alpha) = \vec{r} \cdot \vec{q} = \frac{|x|}{|\vec{r}|} \cdot \frac{|q_x|}{|\vec{q}|} + \frac{|y|}{|\vec{r}|} \cdot \frac{|q_y|}{|\vec{q}|} + \frac{|z|}{|\vec{r}|} \cdot \frac{|q_z|}{|\vec{q}|}$$

mit $\vec{r} = (x - x_0, y - y_0, z - z_0)$,

(x_0, y_0, z_0) als Projektionszentrum/Kopfmittelpunkt

und $\vec{q} = (q_x, q_y, q_z)$ (2)

Für die Auswertung der niederfrequenten Aktivität wurde die maximale Dipolstärke (inklusive deren Latenz, Ort und Orientierung) jeder Komponente bestimmt. Bei der hochfrequenten Aktivität wurden die Absolutwerte der sogenannten Hilbert-Hüllkurven, welche die Signalspindeln im positiven Bereich umgeben, ermittelt. Analog zu NF konnte dann die maximale Dipolstärke jeder Hüllkurve inklusive ihrer Latenz, ihrem Ort und der Orientierung des Dipols bestimmt werden. Pro Bedingung und Proband ergaben sich folglich die gesuchten drei Quellen (eine präkorticale und zwei kortikale Quellen), deren Aktivität durch eine diskrete Amplitude, eine Latenz, einen Ort (x, y, z) und eine Orientierung charakterisiert werden konnten. Diese 36 Variablen pro Versuchsteilnehmer ergaben sich pro Frequenzband. Die Werte der Dipolstärken wurden für sowohl für NF als auch für HF auf den Mittelwert der drei Bedingungen pro Proband normiert. Zusätzlich wurden für HF die Mittelwerte der Dipolaktivierungskurven (orientiert am jeweils höchsten Peak) jeder Komponente einzeln über alle Teilnehmer gebildet (Grand Average). Statistisch verglichen wurden dann die Amplituden der acht Hauptpeaks vor und nach dem Maximum einer Komponente in einem Zeitbereich von 6 ms bei der HFp und jeweils 5,6 ms bei den beiden kortikalen Komponenten. Auch diese Amplituden wurden, um Streuung der Werte zu minimieren, pro Teilnehmer über die Mittelwerte der drei Bedingungen pro Versuchsteilnehmer normiert. Alle Werte wurden in der vorliegenden Arbeit als arithmetisches Mittel mit dem doppelten Standardfehler (Konfidenzintervall ist 95%) in Klammern angegeben.

Statistische Unterschiede zwischen einzelnen Wertegruppen wurden parametrisch mittels ein- oder mehrfaktorieller Varianzanalyse für Messwiederholung (MANOVA) getestet. Da keinerlei bedingungs-bezogene Unterschiede für die Latenzen, Orientierungen sowie Lokalisationen angenommen wurden, wurde diese Art von Werten separat mittels der Faktoren BEDINGUNG (dreifach gestuft: Knt, Std, Dev) und KOMPONENTE (dreifach gestuft, HFp, HFkt, HFkr, oder P16, N20, P22) pro Frequenzbereich getestet. Bei den Lokalisationen in Form der x, y und z-Ausrichtung der Quelle kam zusätzlich der dreifach gestufte Faktor XYZ (x, y und z-Ortsbestimmung) hinzu. Die

¹Es sei darauf hingewiesen, dass die Orientierung neben den beiden kortikalen Quellen auch für die P16/HFp berechnet wurde, obwohl die Bestimmung der Orientierung für Quellen in der Nähe des Kopf- bzw. Kugelmittelpunktes aufgrund der geringen räumlichen Auflösung in diesem Bereich eher unzuverlässig ist.

Hauptunterschiede wurden bei den Amplituden erwartet, daher wurden die Komponenten mittels parametrischer ANOVAs mit dem dreifach gestuften Faktor BEDINGUNG separat pro Frequenz getestet. Um zusätzlich auf eventuelle Interaktionen zu testen, wurden die jeweils acht Hauptpeaks der drei Komponenten aus dem Grand Average der HF-Dipolkurven getestet. Die MANOVA bestand aus den dreistufigen Faktoren BEDINGUNG (Knt, Std, Dev) und KOMPONENTE (HFp, HFkt, HFkr).

MANOVAs dienen auch zu Erfassung von Unterschieden zwischen HF und NF-Werten. Die Testung wurde jeweils separat für die Latenzen, Orte und Orientierungen der Einzelquellen durchgeführt. Die MANOVA wurde hierbei mit dem zweistufigen Faktor FREQUENZ und dem dreistufigen Faktor KOMPONENTE aufgebaut. Da für Orientierungen, Latenzen sowie Orte keinerlei Unterschiede durch die Bedingung zu erwarten sind, wurden die drei Bedingungen jeweils zu einem Werteverband pro Komponente zusammengefasst. Da sich, wie sich später während der Auswertung herausstellte, Amplituden-bezogene Unterschiede bei der HFkt, respektive bei der N20 zeigten, wurden die Amplituden der beiden Komponenten verglichen. Die MANOVA bestand aus dem zweistufigen Faktor FREQUENZ und dem dreistufigen Faktor BEDINGUNG.

Charakterisierung gegenseitigen Informationstransfers zwischen kortikalen Regionen und dem Thalamus

Es folgt ein kurzer Exkurs zum mathematischen Ansatz einer Kopplungsanalyse mit den HF-Dipolkurven, welcher am Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation (IMSID) des Universitätsklinikums Jena durchgeführt wurde. Hierbei wurden die HF-Dipolkurven mit einem Differentialgleichungsmodell mit gekoppelten Oszillatoren modelliert. Das Modell sollte den Einfluss eines Hirnareals - in Form von Kopplung oszillatorischer Aktivität - auf ein anderes Hirnareal beschreiben. Dafür wurde ein Netzwerk aus drei Knoten zugrunde gelegt: zwei Knoten für die HFkt und die HFkr, sowie ein Knoten für die HFp. Untersucht wurden die Interaktionen der HFkt auf die HFp, sowie der HFkr auf die HFp. Die oszillatorische Aktivität wurde für jede der drei Komponenten mit einer Differentialgleichung erklärt.

$$\begin{aligned}
 \ddot{x}(t) &= -m_1\dot{x}(t) - (2\pi e_{11})^2 x(t) + e_{12}y(t - \delta_3) + e_{13}z(t - \delta_1), \\
 x(0) &= \dot{x}(0) = 0 \\
 \ddot{y}(t) &= -m_2\dot{y}(t) - (2\pi e_{21})^2 y(t) + e_{22}x(t - \delta_4) + e_{23}z(t - \delta_2), \\
 y(0) &= \dot{y}(0) = 0 \\
 \ddot{z}(t) &= -m_3\dot{z}(t) - (2\pi e_{31})^2 z(t) + e_{32}y(t - \delta_5) + e_{33}x(t - \delta_6) + e_{31}u(t), \\
 z(0) &= \dot{z}(0) = 0 \quad \text{und} \quad u(t) = \cos(2\pi\omega t + \varphi)b(t - \delta_7)
 \end{aligned} \tag{3}$$

Für die drei Differentialgleichungen ergeben sich 22 unbekannte Parameter $p = (m_1, m_2, m_3, e_{11}, e_{12}, e_{13}, e_{21}, e_{22}, e_{23}, e_{31}, e_{32}, e_{33}, \delta_1, \delta_2, \delta_3, \delta_4, \delta_5, \delta_6, \delta_7, \omega, \varphi, t)$. x und y beschreiben die Aktivität der beiden kortikalen Quellen als harmonische Oszillatoren, z die HFp. Aufgrund der sequentiellen Aktivierung der Quellen nimmt man eine Verzögerung der Signalpropagation zwischen z , x und y an. Dieser Sachverhalt wird mit den Parametern $\delta_1 - \delta_7$ beschrieben. $u(t)$ beschreibt den Modellinput

3 Materialien und Methoden

durch das CAP-Signal ($b(t)$), welches an der Bizeps-Trizeps-Furche gemessen wurde. Die Modelle wurden mit einer Zielfunktion (MILDE et al., 2009) an die Dipolkurven angepasst und optimiert. Einer der 22 Parameter beschreibt die Rückkopplung von *Area1* auf den Thalamus, ein anderer die Rückkopplung von *Area3b* auf den Thalamus (e_{32} und e_{33} in $\ddot{z}(t)$). Die Kopplungsparameter wurden über mehrere Iterationen angepasst. Anschließend wurden diese in ein Diagramm (x-Achse: Kopplung *Area3b* auf Thalamus, y-Achse: Kopplung *Area1* auf Thalamus) übertragen und das 95% Konfidenz-Ellipsoid um die Punktwolke unter Verwendung der Hauptachsen gebildet (s. Abb.: 3.3). Dies wurde pro Proband und Bedingung durchgeführt. Mit dieser Methode wurde ermittelt, welche Rückkopplungen für die optimale Anpassung des Modells notwendig sind.

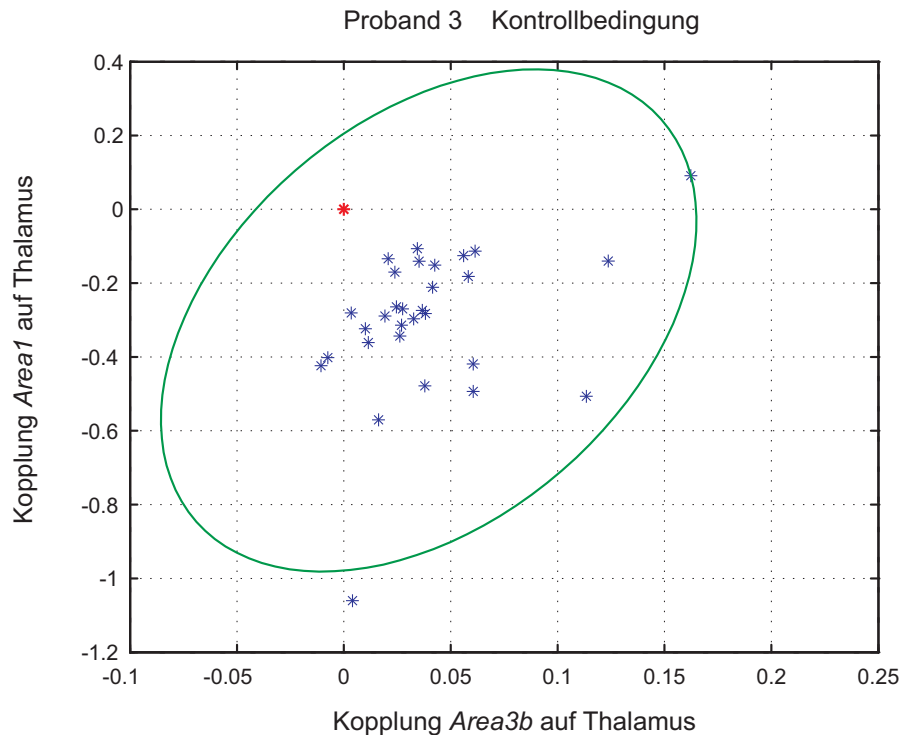


Abbildung 3.3: Repräsentative Darstellung der gesuchten zwei Kopplungsparameter für einen Probanden bei der Kontrollbedingung. Das 95% Konfidenz-Ellipsoid (grün) umgibt die Punktwolke (blau) und den Punkt (0,0) (rot).

Nach visueller Inspektion ergeben sich vier Fälle, welche auftreten können und in Tabelle 3.3 definiert werden.

Mit einem Vorzeichentest wurden die drei Bedingungen mit einem Nullvektor (= vollständig gekoppeltes Modell kann zugrunde gelegt werden) verglichen. Dabei wurden für jede der drei Bedingungen (Std, Dev, Knt) und Rückkopplungswerte (*Area3b* auf Thalamus und *Area1* auf Thalamus) alle 0-Werte mit 1 ersetzt, alle b , e und x -Werte mit -1.

Tabelle 3.3: Visuelle Inspektion der Ellipsoiden

Beschreibung	Bezeichnung
Das Ellipsoid schneidet eine der beiden Achsen bei 0, d.h. die Kopplung ist für das Modell nicht erforderlich	„e“
Das Ellipsoid schneidet beide Achsen, ohne den Punkt (0,0) zu enthalten; damit ist eine der beiden Kopplungen nicht erforderlich, welche ist jedoch unbekannt	„b“
Das Ellipsoid beinhaltet (0,0), d.h. beide Kopplungen sind nicht notwendig für das Modell	„x“
Keiner der drei genannten Fälle trifft zu, d.h. auf jeden Fall sind beide Rückkopplungen erforderlich	„0“

Vergleich eines Ein- vs. Zwei-Dipol-Modells

Zur Untersuchung der drei gesuchten Komponenten wurde, wie im Abschnitt 3.3.2 bereits beschrieben, das Modell des *Fixed Dipole* verwendet. Laut Kimura (KIMURA et al., 2008) kann die Propagation der Aktivität nach elektrischer Reizung des Mittellarmnervs vom Thalamus zum primär somatosensorischen Kortex mit dem Modell des *Moving Dipole* sichtbar gemacht werden. Kimura und Co-Autoren schlussfolgerten in ihrer Arbeit, dass es möglich ist, tiefer liegende Aktivität und zudem Summenaktionspotentiale mit dem MEG sichtbar zu machen. Dieser Sachverhalt wurde in der vorliegenden Arbeit mit dem Datensatz des ersten Messtags überprüft. Zur Quellenrekonstruktion wurden dieselben Parameter analog zur Oddball-Studie verwendet, die Quellenanalyse erfolgte mit dem Modell des *Moving Dipole*, mit welchem pro 0,2 ms in einem Zeitbereich von 10 bis 35 ms ein Dipol errechnet wurde. Diese Prozedur wurde für den HF sowie den NF-Bereich angewandt.

In einem Zeitrahmen von 10-23 ms wurden jeweils für HF und NF zwei Amplitudenmaxima bestimmt: die präkortikale (14-17 ms) und kortikale (19-23 ms) Maximalamplitude der jeweiligen Dipolaktivierungskurve inklusive Latenz, Dipolort und Orientierung (Berechnung analog zum vorherigen Absatz). Da die Güte der Dipolrekonstruktion zum Zeitpunkt der HF-Peaks höher war als für die umliegenden Zeitpunkte, wurden für die Auswertung der HF-*Moving Dipoles* nur die Werte der HF-Peaks verwendet. Um dann HF und NF vergleichen zu können, wurden für NF die Peak-Zeitpunkte von HF aus dem NF Datensatz selektiert. Die Restvarianz für den *Moving Dipole* betrug im Mittel 28,3% ($\pm 1,9\%$) für die NF-Dipole und 34,4% ($\pm 4,3\%$) für die HF-Dipole. Zum Vergleich von NF und HF diente die Geschwindigkeit des Dipol-Ortswechsels. Zunächst wurden die Vektordifferenzen der Ortsvektoren \vec{r}_1 und \vec{r}_2 zweier aufeinander folgender Zeitpunkte gebildet.

$$b = |\vec{r}_2 - \vec{r}_1| = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2 + (z_2 - z_1)^2}$$

mit $\vec{r}_1 = (x_1, y_1, z_1)$ und $\vec{r}_2 = (x_2, y_2, z_2)$ (4)

Die Geschwindigkeiten, welche in diesem Fall nicht die Signalleitungsgeschwindigkeit, sondern ein Maß für den Ortswechsel der Dipole zwischen zwei Zeitpunkten darstellen, errechnen sich aus

3 Materialien und Methoden

dem Quotienten aus b und der Zeitdifferenz zwischen zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten.

$$v = \frac{\Delta s}{\Delta t} = \frac{b}{t_2 - t_1} \quad (5)$$

Anschließend wurde die Hypothese des Überlappens oder Nicht-Überlappens der präkortikalen und kortikalen Quelle im primärsomatosensorischen Kortex (SI) untersucht. Hierfür dienten die ermittelten Dipolkurven (P16 und N20 sowie HFp und HFkt) aus der Auswertung der *Fixed Dipoles* vom ersten Tag der Oddball-Studie (Knt) als Vergleich. Es wurden jeweils der zeitliche Abstand des Maximums der präkortikalen Quelle mit dem Onset der ersten kortikalen Quelle bestimmt. Bei NF wurde das Onset der N20 mittels der Steigungsgleichung (Amplitudendifferenz/Zeitdifferenz, $(a_1 - a_0 / t_1 - t_0)$) ermittelt. Als Onset der N20-Dipolkurve wurde der Wert definiert, an dem die Differenz zweiter aufeinander folgender Steigungswerte $> 0,1$ war. Anschließend wurde die Differenz aus dem N20-Onset und dem präkortikalen Maximum ermittelt. Die HF-Dipolkurven wurden zunächst quadriert und danach im Hinblick auf den präkortikalen Peak sowie das Onset der ersten kortikalen Quelle analog zu NF ausgewertet. Auch für HF wurde die Differenz aus diesem Wert und dem präkortikalen Maximum ermittelt. Als Lücke wurde eine positive Differenz bezeichnet, also Zeitpunkt des Onsets der kortikalen Quelle war größer als der Zeitpunkt des Maximums der präkortikalen Quelle. Als Überlappung wurde eine negative Differenz bezeichnet, also der Zeitpunkt des Onsets der kortikalen Quelle war kleiner als der Zeitpunkt des Maximums der präkortikalen Quelle. Hierzu zählte auch eine Differenz mit dem Wert 0.

Anschließend wurden die Differenzen mittels einer MANOVA unter Verwendung der Faktoren FREQUENZ und ZEITPUNKT (Zeitpunkt präkortikales Maximum vs. kortikaler Onset) statistisch untersucht. Geschwindigkeit und r-Wert wurden jeweils mit t-Tests ausgewertet.

Um die Auswirkung eines Zwei-Dipol-Modells für die gefundene Quellenkonfiguration zu testen, wurde zusätzlich eine Simulation des Zeitverlaufes der Aktivitätsverläufe von zwei Dipolen mit Curry Version 4.6 durchgeführt. In einem Zeitfenster von 10 bis 30 ms wurde der Verlauf zweier Dipole mit einem 60-Kanal EEG simuliert: eine thalamisch radiale Quelle (Zeitintervall der P16) und eine kortikal tangential Quelle (Zeitintervall der N20). Die Aktivität der zwei Dipole überlappte 5 ms in einem Zeitfenster von 14-19 ms. Die Dauer der simulierten P16 (sP16) wurde auf 9 ms mit einer Stärke von $1,2 \mu\text{Amm}$ festgesetzt und begann bei 10 ms. Die sN20 dauerte 15 ms, begann bei 14 ms und hatte eine Stärke von $1,5 \mu\text{Amm}$. Die simulierten Daten, welche aus den Aktivitäten beider Dipole bestanden, wurden durch zwei Sinusfunktionen modelliert. Danach wurde mit einem Ein-Dipolmodell (*Moving Dipole*) ein äquivalenter Stromdipol rekonstruiert. Geschwindigkeit und r-Werte wurden analog zu den realen Daten berechnet.

Statistische Nomenklatur

Zur Kompensation der Verletzung der Sphärizität wurden Signifikanzen und Freiheitsgrade der MANOVAs nach dem Box-Verfahren korrigiert. Für die MANOVAs wurden jeweils die F-Werte sowie der zugehörige p-Wert und zusätzlich für jeden gefundenen empirischen Effekt die Teststärke λ in Prozent, angegeben. Post-hoc t-Tests dienten der Ergründung der durch die Varianzanalyse gefundenen Unterschiede. Die Signifikanzen wurden auf einem $\alpha \leq 0,05$ Niveau nach Bonferroni

3 *Materialien und Methoden*

festgelegt. Die p-Werte gelten in der vorliegenden Arbeit bei einem Wert $< 0,05^*$ als signifikant und werden mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Ein $p < 0,001^{***}$ gilt als hoch signifikant, ein $p < 0,01^{**}$ als mittleres Signifikanzniveau und $p < 0,05^*$ als signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Verhaltensdaten

Die richtig gezählte Anzahl der Pausen variierte signifikant über die drei Messtage ($F_{(1,4;13,7)} = 28$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda > 99\%$). Während der Kontrollbedingung am ersten Messtag lag die Trefferquote bei 95,6% und damit signifikant höher als an den beiden Hauptmesstagen (s. Tabelle 4.1; Tag1 vs. Tag2: $p = 0,002^{**}$; Tag1 vs. Tag3: $p < 0,001^{***}$). Es konnte kein Anstieg der Treffer im Vergleich der beiden Hauptmesstage festgestellt werden (s. Tabelle 4.1; $t_{10} = 0,43$; $p = 0,68$). Die Reaktionszeit des Bällchendrückens infolge eines devianten Tons war am zweiten Hauptmesstag im Mittel signifikant um 27 ± 12 ms verringert ($t_{10} = 4,4$; $p = 0,001^{**}$).

Tabelle 4.1: Verhaltensdaten getrennt nach gezählten Pausen, Reaktionszeit und Performance (Bällchen richtig drücken)

	Tag1	Tag2	Tag3
Pause [%]	95,6 ($\pm 3,3$)	60,7 ($\pm 11,3$)	62 (± 14)
Reaktion [ms]		397,8 ($\pm 37,1$)	371,1 (± 37)
Performance [%]		88,5 ($\pm 4,5$)	89,1 ($\pm 4,2$)

4.2 Reizschwellen

Die motorische sowie die sensible Reizschwelle unterschieden sich nicht über die drei Messtage ($F_{(1,4;14)} = 1,23$; $p = 0,3$). Auch die Interaktion zwischen Tag und Schwellenart war nicht signifikant ($F_{(1,4;14,1)} = 1,7$; $p = 0,2$). Die motorische Schwelle war jedoch erwartungsgemäß signifikant höher als die sensorische ($F_{(1)} = 29,5$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda > 99\%$). Die nachfolgende Tabelle 4.2 zeigt die Summen aus sensorischer und motorischer Schwelle an jedem der drei Messtage.

Tabelle 4.2: Mittlere Summe der Reizschwellen über die drei Messtage

	Sens. Schwelle	Mot. Schwelle	Gesamt
Schwelle Tag1 [μV]	1,9 ($\pm 0,2$)	4,3 ($\pm 0,9$)	6,2 ($\pm 0,9$)
Schwelle Tag2 [μV]	1,9 ($\pm 0,2$)	4,7 ($\pm 1,2$)	6,6 ($\pm 1,3$)
Schwelle Tag3 [μV]	1,8 ($\pm 0,2$)	4,1 ($\pm 1,0$)	6,0 ($\pm 1,0$)

Die Reizschwellen stellen die Mittelwerte (\pm das 95% Konfidenzintervall) aus motorischer und sensorischer Schwelle dar

4.3 Oddball Studie

4.3.1 Oddball P3

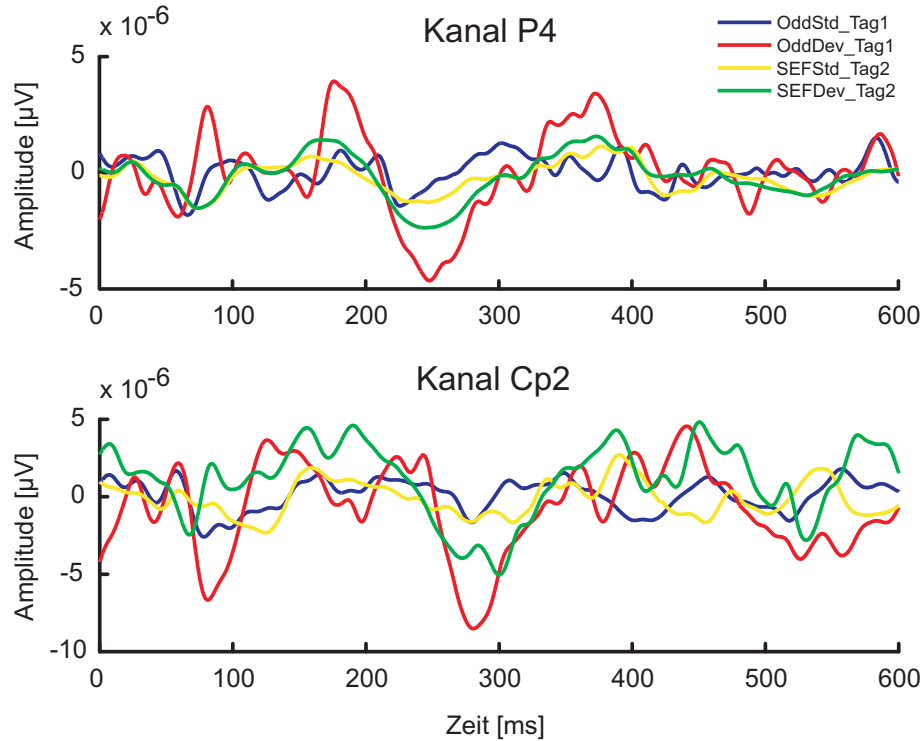


Abbildung 4.1: P3-Verlauf bei zwei repräsentativen EEG-Kanälen (P4,CP4) eines Probanden. Die Abbildung zeigt jeweils eine von 3-30 Hz gefilterte Kurve nach akustischer Stimulation. Die blaue und rote Signalkurve zeigen jeweils den Kurvenverlauf nach dem Standardton und deviantem Ton beim Oddballparadigma am ersten Messtag; zum Vergleich die gelbe bzw. grüne Kurve des ersten Blocks am zweiten Hauptmesstag (gelb: Standardton, grün: devianter Ton). Die elektrische Stimulation erfolgte in diesem Beispiel bei $t=300$ ms.

Die P3 war in einem Zeitbereich von durchschnittlich 242 ± 15 bis 361 ± 12 ms post-Stimulus ausgeprägt. Die sensible Stimulation erfolgte im Durchschnitt im Zeitbereich der P3b bei einer Latenz von 320 ± 13 ms nach der Gabe des auditorischen Stimulus. Die Amplituden der P3 unterschieden sich signifikant über die drei Messtage ($F_{(1,8;26,7)} = 16,7$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda > 99\%$). Am ersten Hauptmesstag der auditorisch-somatosensorischen Testung war die Amplitude der P3 durchschnittlich $62 \pm 11\%$ signifikant geringer als im Vergleich zur Kontrollmessung am ersten Tag (Tag2 vs. Tag1: $p = 0,001^{**}$). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich am zweiten Hauptmesstag, hier war die P3-Amplitude um $41 \pm 14\%$ geringer (Tag3 vs. Tag1: $p = 0,001^{**}$). Beim Vergleich der beiden Hauptmesstage (zwei und drei) konnten trotz prozentuaalem Unterschied keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (Tag2 vs. Tag3: $p = 0,43$). Die Abbildung 4.1 zeigt den typischen Verlauf der P3 an Tag 1 und 2 mithilfe von zwei repräsentativen Kanälen.

4.3.2 Auswertung des niederfrequenten somatosensorischen Signalanteils (10-300 Hz)

Komponenten Die N20-Komponente konnte für alle zwölf Probanden zuverlässig rekonstruiert werden. Bei einer Probandin konnte nur die N20 rekonstruiert werden, da keine zuverlässige Zuordnung der weiteren Komponenten der PCA zur P16 oder der P22 möglich war.

Peak-Latenzen Weder der Faktor BEDINGUNG ($F_{(1,8;17,7)} = 1,93$; $p = 0,18$) noch die Interaktion KOMPONENTE \times BEDINGUNG ($F_{(1,96;19,6)} = 0,95$; $p = 0,4$) wirkten sich signifikant auf die Peaklatenzen aus. Wie zu erwarten, zeigte sich lediglich der Faktor KOMPONENTE mit $p < 0,001^{***}$ ($F_{(1,59;15,8)} = 50,3$) hoch signifikant und bestätigt damit die zeitliche Differenz zwischen den drei Komponenten P16, N20 und P22. Die Teststärke war $> 99\%$.

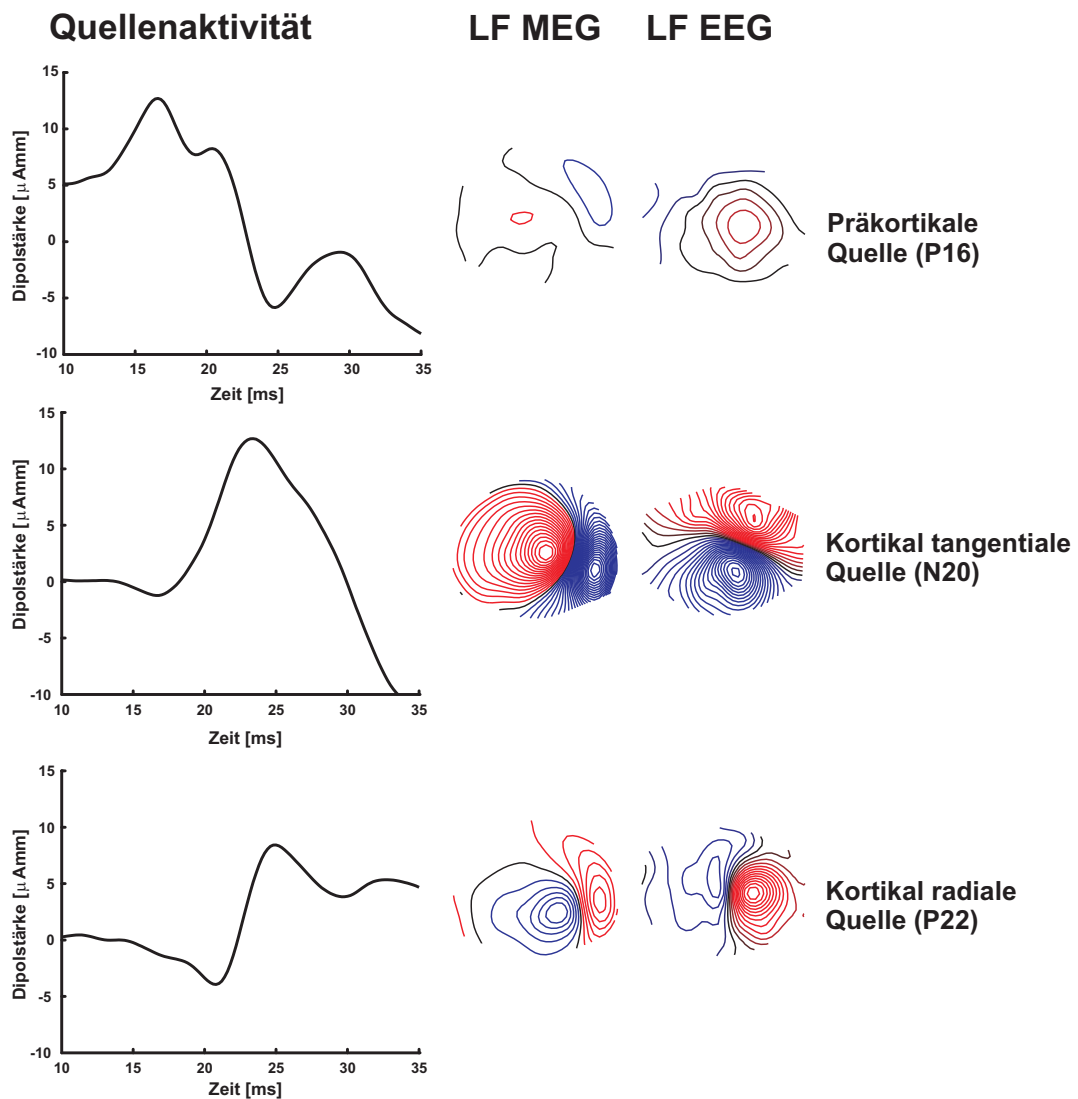


Abbildung 4.2: rechts: Feldbilder für EEG (200 nV/Inc.) und MEG (10fT/Inc.) der drei NF-Dipole mit zugehöriger Quellenaktivität (links)

Quellenlokalisierung Auch im Falle der x,y und z-Koordinaten konnten keinerlei Unterschiede festgestellt werden, welche auf die BEDINGUNG zurückzuführen wären ($F_{(1,8;17,8)} = 0,29$; $p = 0,75$). Die BEDINGUNG wirkte sich auch nicht unterschiedlich auf die Lokalisation der drei Komponenten aus ($F_{(2,8;27,6)} = 2,1$; $p = 0,126$). Es ergaben sich jedoch einerseits signifikante Faktoren KOMPONENTE ($F_{(1,8;18,4)} = 173,2$; $p < 0,001^{***}$, $\lambda = 95\%$). Dies war zu erwarten, da die drei Komponenten von vornherein an unterschiedlichen Orten angenommen wurden und daher auch komponentenspezifisch unterschiedliche x, y und z-Koordinaten aufweisen. Auch die signifikante Interaktion KOMPONENTE \times XYZ ($F_{(1,94)} = 19,7$; $p < 0,001^{***}$, $\lambda = 66\%$) war zu erwarten, da sich die x, y, z - Werte des Dipols je nach Komponente in unterschiedlicher Weise unterschieden, nicht aber durch die Bedingung ($F_{(3;30)} = 0,73$; $p = 0,54$). Ein repräsentatives Beispiel der *Medianus*-Messung am ersten von drei Messtagen zeigt die Abb. 4.3.

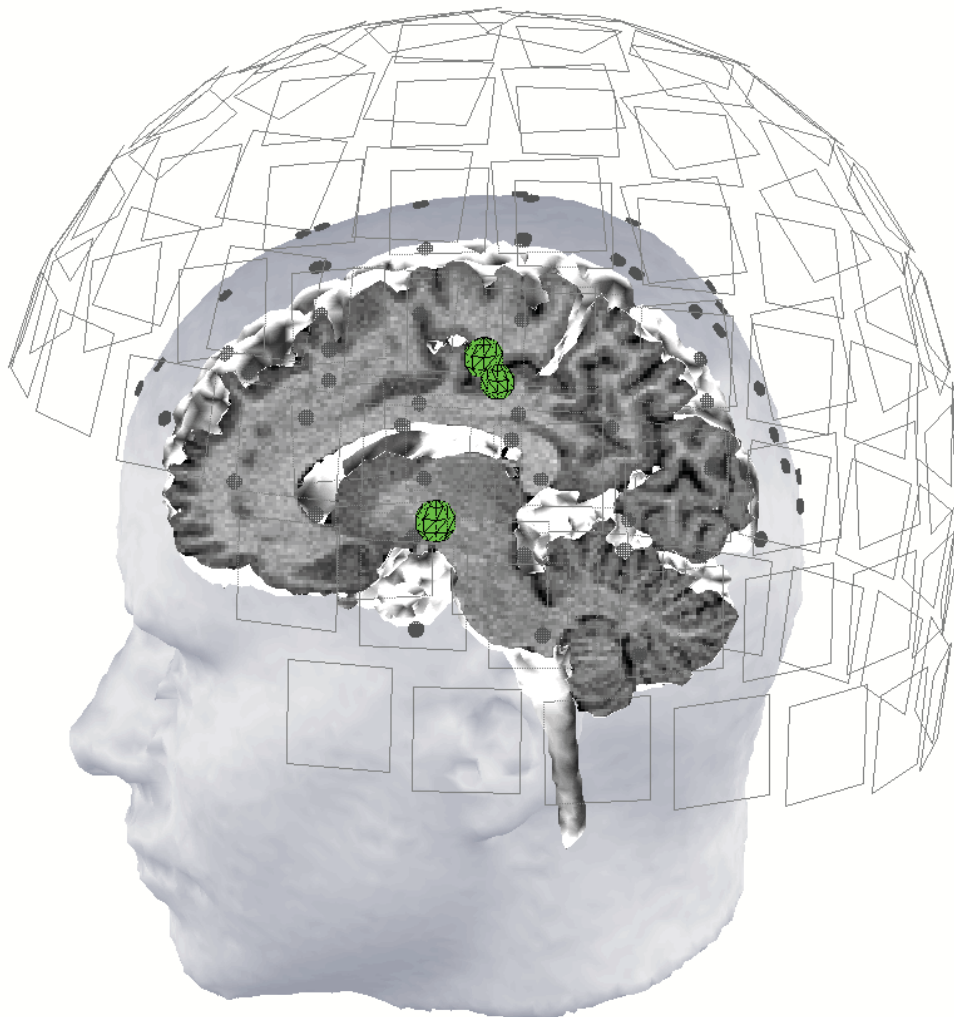


Abbildung 4.3: Sagittaler Schnitt durch den Kortex und Darstellung der Dipol-Rekonstruktion der drei NF-Dipole (grün, Skalierung $1\mu\text{Amm}$) eines repräsentativen Probanden bei $t=19\text{ ms}$. Die EEG-Elektroden (graue Punkte) befinden sich auf der Hautoberfläche; der Kopf wird von den MEG-Sensoren (graue Quadrate) umgeben.

4 Ergebnisse

Orientierung der Komponenten Die generalisierten Koordinaten in Form von Winkeln unterschieden sich marginal in der Bedingung ($F_{(1,9;16,8)} = 3,45$; $p = 0,059$, $\lambda = 55\%$). Auch die Interaktion Bedingung und Komponente war nicht signifikant ($F_{(2,6;23)} = 2,1$; $p = 0,14$). Wie zu erwarten war, hing jedoch die Orientierung signifikant von der zugehörigen Komponente ab ($F_{(1,8;16)} = 25,27$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda > 99\%$). So unterschied sich die tangential orientierte N20 signifikant von der P16 ($p < 0,001^{***}$) und der radial orientierten P22 ($p < 0,001^{***}$).

Normalisierte Amplituden In der Einzelanalyse der N20 konnte eine signifikante Auswirkung der Bedingung auf die Peakamplituden der N20 festgestellt werden ($F_{(2;21,4)} = 4,43$; $p = 0,025^*$; $\lambda = 69\%$). So unterschied sich Knt signifikant von Dev, welche die größeren Amplituden zeigte ($p = 0,048^*$). Std und Dev ($p = 0,7$) sowie Std und Knt ($p = 0,34$) unterschieden sich jeweils nicht signifikant. Die Bedingung hatte jedoch weder signifikante Auswirkungen auf die Peakamplituden der P16 ($F_{(1,4;13,7)} = 0,77$; $p = 0,44$), noch auf die der P22 ($F_{(2;19,8)} = 0,14$; $p = 0,87$). Der gefundene Effekt bei der N20 ist jedoch als ein eher schwacher Effekt zu bezeichnen, da sich der Faktor BEDINGUNG in der Gesamtanalyse nicht signifikant auf die einzelnen Komponenten (P16, N20 und P22) auswirkte ($F_{(1,8)} = 0,87$; $p = 0,43$). Die nachfolgende Tabelle 4.3 zeigt alle Latenzzeiten, Orte, Orientierungen und die normierten Amplituden getrennt nach der jeweiligen Bedingung. Die Abbildung 4.4 zeigt die gemittelten Dipolkurven pro Komponente über alle Teilnehmer.

Tabelle 4.3: Latenz, Ort, Orientierung und normierte Amplitude nach Bedingung und Komponente getrennt

	Zeit [ms]	x [mm]	y [mm]	z [mm]	Orient. [°]	norm. Amp	Bed
P16	16,6 ($\pm 0,7$)	2,8 ($\pm 4,0$)	-9,0 ($\pm 3,4$)	6,6 ($\pm 9,6$)	34,9 ($\pm 7,2$)	0,94 ($\pm 0,12$)	Knt
	17,4 ($\pm 1,0$)	4,7 ($\pm 4,7$)	-11,5 ($\pm 4,9$)	2,3 ($\pm 5,8$)	53,8 ($\pm 10,9$)	1,02 ($\pm 0,09$)	Std
	17,0 ($\pm 0,8$)	3,3 ($\pm 4,9$)	-11,9 ($\pm 4,3$)	2,4 ($\pm 7,2$)	45,0 ($\pm 9,6$)	1,04 ($\pm 0,06$)	Dev
N20	22,0 ($\pm 1,1$)	35,6 ($\pm 4,0$)	-2,3 ($\pm 6,6$)	39,2 ($\pm 7,8$)	75,6 ($\pm 6,5$)	0,95 ($\pm 0,04$)	Knt
	22,1 ($\pm 1,0$)	36,6 ($\pm 3,8$)	-1,9 ($\pm 5,2$)	47,4 ($\pm 7,1$)	80,8 ($\pm 4,9$)	1,01 ($\pm 0,04$)	Std
	22,0 ($\pm 1,1$)	36,6 ($\pm 3,7$)	-1,5 ($\pm 5,5$)	44,2 ($\pm 6,1$)	80,4 ($\pm 4,0$)	1,05 ($\pm 0,04$)	Dev
P22	24,4 ($\pm 1,1$)	29,8 ($\pm 7,6$)	-2,1 ($\pm 8,6$)	49,7 ($\pm 3,4$)	42,6 ($\pm 9,5$)	0,99 ($\pm 0,20$)	Knt
	24,6 ($\pm 1,1$)	31,6 ($\pm 7,1$)	-3,5 ($\pm 6,5$)	48,4 ($\pm 6,3$)	41,5 ($\pm 14,6$)	1,05 ($\pm 0,19$)	Std
	24,6 ($\pm 1,2$)	32,1 ($\pm 7,3$)	-3,2 ($\pm 6,4$)	47,5 ($\pm 2,9$)	48,5 ($\pm 17,1$)	0,96 ($\pm 0,20$)	Dev

x, y, z: Dipolkoordinaten, Orient.: Orientierung des Dipols, norm. Amp.: normierte Amplitude, Bed.: Bedingung

4 Ergebnisse

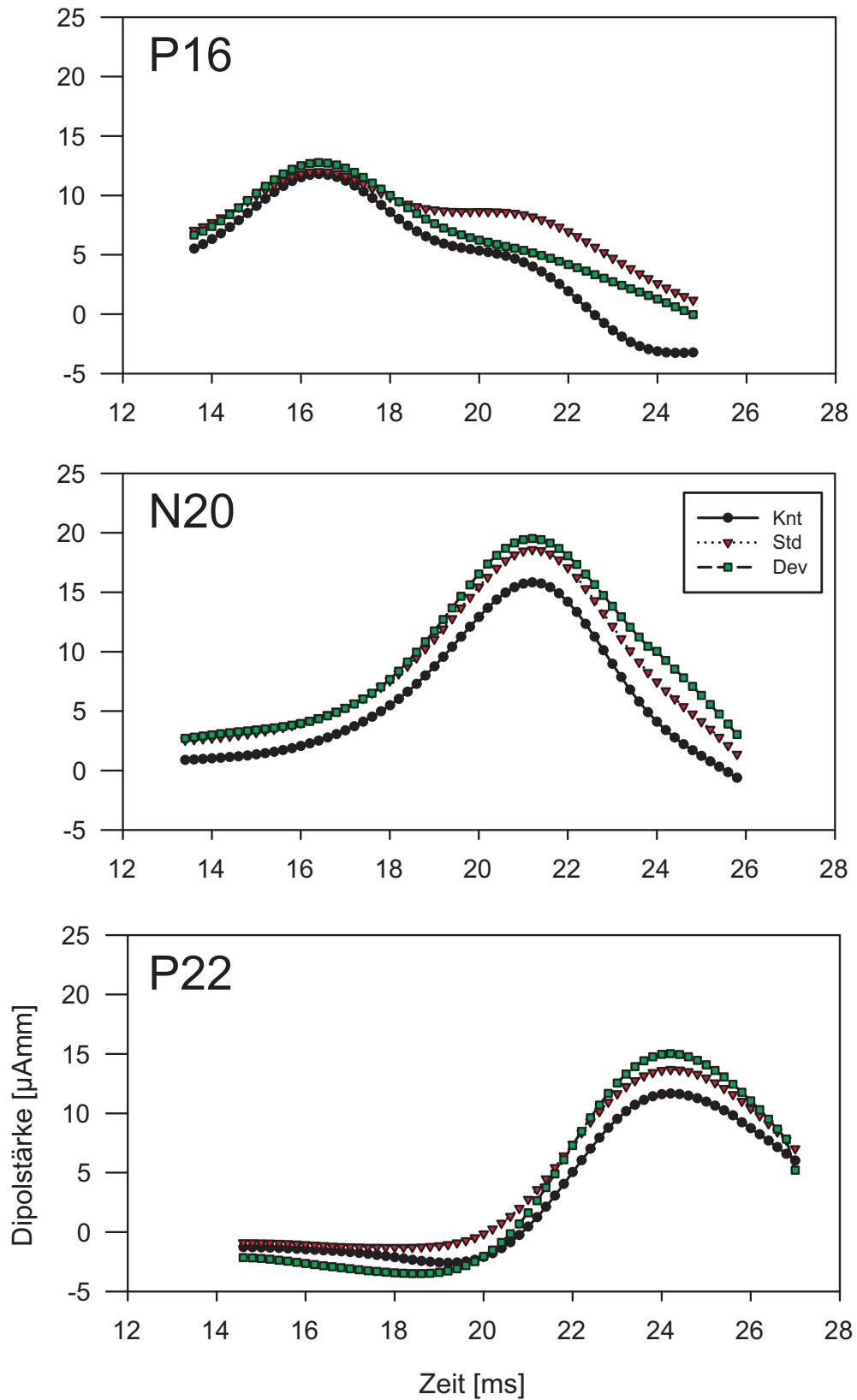


Abbildung 4.4: Mittelwerte aus allen Dipolkurven der drei NF-Komponenten P16, N20 und P22 über alle Probanden pro Bedingung (Knt = Kontrollbedingung, Std = Standardbedingung, Dev = deviante Bedingung)

4.3.3 Auswertung des hochfrequenten somatosensorischen Signalanteils (450-750 Hz)

Komponenten Bis auf eine Probandin konnten alle drei Komponenten (HFp, HFkt und HFkr) rekonstruiert werden. Bei einer Probandin konnte die HFkr nicht zuverlässig rekonstruiert werden, da keine Komponente der PCA dieser Quelle zuzuordnen war. Die Tabelle 4.4 zeigt alle relevanten Dipolparameter sortiert nach Frequenzen und Bedingungen. Die nachfolgende Abbildung 4.5 zeigt die Feldbilder der drei HF-Komponenten inklusive Quellaktivität und Hilbertkurven exemplarisch für einen Probanden.

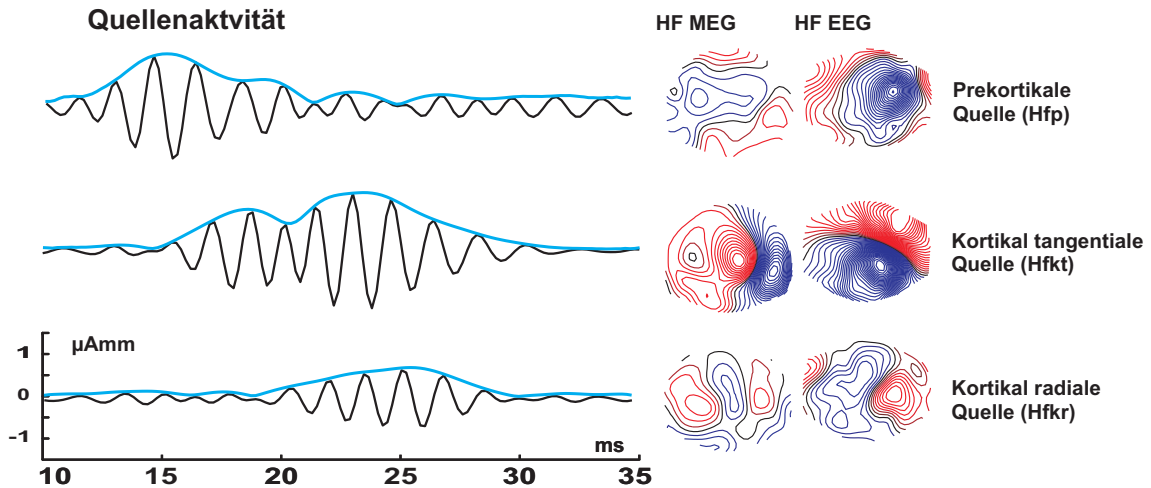


Abbildung 4.5: Feldbilder für EEG (10 nV/Inc.) und MEG (500 aT/Inc.) der drei HF-Dipole mit zugehöriger Quellaktivität und Hilbertkurve (blau)

Peak-Latenzen der Hilbertkurven Analog zu NF ließen sich keine signifikanten Auswirkungen der Bedingung auf die Peaklatenzen finden ($F_{(1,5;14,6)} = 0,066$; $p = 0,89$). Auch die Interaktion $BEDINGUNG \times KOMPONENTE$ war nicht signifikant ($F_{(2,6;26,4)} = 0,35$; $p = 0,76$). Analog zu NF konnte auch bei HF die zeitliche Differenz (Faktor $KOMPONENTE$) der drei Komponenten nachgewiesen werden ($F_{(1,6;26,4)} = 37,96$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda > 99\%$).

Quellenlokalisierung Auch bei der Quellenlokalisierung fanden sich im Hinblick auf die x, y, z-Koordinaten keinerlei Unterschiede, welche auf die Bedingung zurückzuführen gewesen wären ($F_{(1,9;18,5)} = 0,3$; $p = 0,73$); die Bedingung wirkte sich weder grundsätzlich unterschiedlich auf die Lokalisation einzelnen Komponenten aus ($F_{(3,30,4)} = 0,13$; $p = 0,94$), noch auf die Änderung der x, y, z-Koordinaten ($F_{(3,1;30,5)} = 0,46$; $p = 0,72$). Wie in NF gab es jedoch signifikante Unterschiede in der Lokalisation der drei Komponenten ($F_{(1,9;19)} = 151,3$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda > 99\%$). Die x, y, z-Koordinaten änderten sich zudem unterschiedlich mit der jeweiligen Komponente ($F_{(3,1;30,5)} = 0,46$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda > 99\%$). Ein repräsentatives Beispiel der *Medianus*-Messung am ersten von drei Messtagen zeigt die Abb. 4.6.

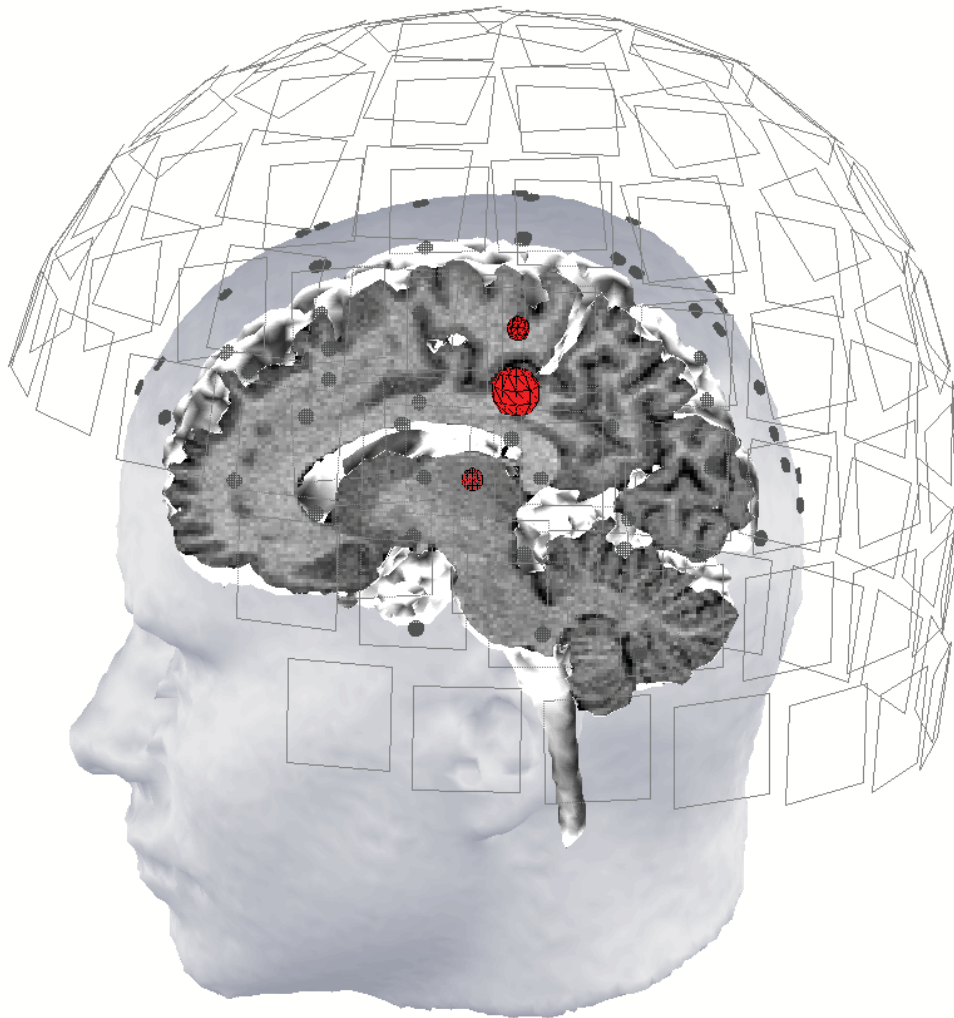


Abbildung 4.6: Sagittaler Schnitt durch den Kortex und beispielhafte Darstellung der Dipol-Rekonstruktion der drei HF-Dipole (rot, Skalierung 100nAmm) eines repräsentativen Probanden bei $t=22,2$ ms. Die EEG-Elektroden (graue Punkte) befinden sich auf der Hautoberfläche; der Kopf wird von den MEG-Sensoren (graue Quadrate) umgeben.

Orientierung der Komponenten Analog zu NF unterschieden sich die generalisierten Koordinaten in Form von Winkeln nicht grundsätzlich durch die Bedingung ($F_{(1,7;15)} = 0,33$; $p = 0,69$). Die Bedingung wirkte sich ebenfalls nicht auf die Änderung der Winkel bei den einzelnen Komponenten aus ($F_{(2,4;21,6)} = 1,01$, $p = 0,39$). Wie in NF unterschieden sich jedoch auch bei HF die Orientierungen der Komponenten hoch signifikant ($F_{(1,3;11,9)} = 12,3$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda = 94\%$): die tangential orientierte HFkt unterschied sich signifikant von der HFp ($p < 0,001^{***}$), sowie von der radialen HFkr ($p = 0,022^*$). HFp und HFkr hingegen unterschieden sich nicht ($p = 0,99$).

Einzelauswertung der Peakamplituden der Hüllkurven Im Vergleich der drei Bedingungen konnte keine signifikante Auswirkung der Bedingung auf die HFp festgestellt werden ($F_{(1,8;19,5)} = 0,43$; $p = 0,63$). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei der HFkr ($F_{(1,4;9,4)} = 1,25$; $p = 0,31$). Es fand sich jedoch ein Trend zum Unterschied im Vergleich von Std und Dev ($p = 0,087$). Bei der HFkt

4 Ergebnisse

hingegen wirkte sich die Bedingung signifikant auf die maximalen Amplituden der Hüllkurven aus ($F_{(1,8;19,7)} = 10,1$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda = 96\%$). Die Kontrollbedingung, welche bei der HFkt die größten Amplituden zeigte, unterschied sich signifikant von Dev ($p = 0,005^{**}$), sowie im Trend von Std ($p = 0,089$). Dev und Std unterschieden sich hingegen nicht signifikant ($p = 0,18$).

Auswertung der gemittelten Dipolkurven Bei der Auswertung der Peaks aus den gemittelten Dipolkurven für HFp, HFkt und HFkr ergaben sich signifikante Ergebnisse. Der Faktor BEDINGUNG wirkte sich signifikant mit $F_{(1,1;7,7)} = 9,93$; $p = 0,013^*$ ($\lambda = 80\%$) auf die normierte Dipolstärke aus, nicht aber der Faktor KOMPONENTE ($F_{(1,8;12,7)} = 0,67$; $p = 0,62$). Knt unterschied sich signifikant von Std ($p < 0,001^{***}$), jedoch nicht von Dev ($p = 0,65$). Tendenziell unterschied sich auch Std und Dev ($p = 0,087$). Auch die Interaktion BEDINGUNGxKOMPONENTE zeigte sich signifikant ($F_{(1,3;8,8)} = 4,73$; $p = 0,05^*$; $\lambda = 53\%$). Dies bedeutet, dass die jeweilige Bedingung sich für die drei Komponenten unterschiedlich auf die Dipolstärke auswirkt. In den Einzelauswertungen der drei Komponenten zeigte sich der Faktor Bedingung bei jeder der drei Komponenten als signifikant. Bei der HFp ($F_{(1,8;12,8)} = 5,8$; $p = 0,015^*$; $\lambda = 75\%$) unterscheiden sich die Bedingungen untereinander lediglich tendenziell mit größeren Amplituden bei Knt (Knt vs. Std: $p = 0,058$; Knt vs. Dev: $p = 0,066$ sowie Dev vs. Std: $p = 0,99$). Bei der HFkt ($F_{(1,7;12)} = 10,6$; $p = 0,003^{**}$; $\lambda = 94\%$) wies Knt die höchsten Amplituden auf und unterschied sich sowohl tendenziell von Std ($p = 0,09$) als auch signifikant von Dev ($p = 0,004^{**}$). Ein Unterschied von Std und Dev konnte bei der HFkt nicht gefunden werden ($p = 0,65$). Bei der HFkr ergaben sich auch Unterschiede durch die Bedingung ($F_{(1;7,3)} = 4,9$; $p = 0,06$; $\lambda = 49\%$). Hier unterschieden sich Std und Dev signifikant ($p = 0,028^*$) mit den größten Amplituden bei Dev. Knt vs. Std unterschieden sich marginal ($p = 0,094$) mit größeren Werten bei Knt. Knt und Dev unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,8$). Die Abbildung 4.7 zeigt die gemittelten HF-Dipolkurven pro Komponente über alle Studienteilnehmer.

Frequenz der präkortikalen und kortikalen Komponenten Die Frequenz der präkortikalen HFp ($586 \text{ Hz} \pm 18,2$) und kortikalen Komponente HFkt ($641,3 \text{ Hz} \pm 15,3$) unterschieden sich signifikant ($t_{11} = -4,3$; $p = 0,002^{**}$).

Tabelle 4.4: Latenz, Ort, Orientierung und normierte Amplitude nach Bedingung und Komponente getrennt

	Zeit [ms]	x [mm]	y [mm]	z [mm]	Orient. [°]	norm. Amp.	Bed
HFp	16,4 ($\pm 1,0$)	8,8 ($\pm 2,9$)	-8,0 ($\pm 4,4$)	7,4 ($\pm 3,5$)	28,7 ($\pm 11,5$)	1,00 ($\pm 0,12$)	Knt
	16,8 ($\pm 1,1$)	8,2 ($\pm 3,0$)	-7,3 ($\pm 2,5$)	5,9 ($\pm 3,2$)	30,3 ($\pm 8,7$)	1,05 ($\pm 0,12$)	Std
	16,8 ($\pm 1,1$)	8,0 ($\pm 4,7$)	-8,5 ($\pm 4,0$)	6,2 ($\pm 4,9$)	35 ($\pm 11,6$)	0,96 ($\pm 0,09$)	Dev
HFkt	19,9 ($\pm 0,6$)	32,9 ($\pm 4,8$)	-0,6 ($\pm 7,1$)	35,2 ($\pm 5,2$)	72,3 ($\pm 7,7$)	1,21 ($\pm 0,12$)	Knt
	19,8 ($\pm 0,6$)	31,4 ($\pm 5,8$)	-1,2 ($\pm 4,6$)	39,1 ($\pm 3,3$)	72,0 ($\pm 7,2$)	0,97 ($\pm 0,1$)	Std
	19,8 ($\pm 0,6$)	31,6 ($\pm 4,0$)	1,7 ($\pm 4,8$)	35,8 ($\pm 4,0$)	69,1 ($\pm 5,9$)	0,82 ($\pm 0,09$)	Dev
HFkr	21,9 ($\pm 1,4$)	25,7 ($\pm 6,5$)	-2,4 ($\pm 6,9$)	44,8 ($\pm 8,9$)	37,6 ($\pm 14,7$)	1,02 ($\pm 0,25$)	Knt
	22,0 ($\pm 1,4$)	29,4 ($\pm 7,3$)	-3,0 ($\pm 5,1$)	44,0 ($\pm 6,9$)	49 ($\pm 13,4$)	0,86 ($\pm 0,14$)	Std
	22,0 ($\pm 1,3$)	30,7 ($\pm 6,0$)	-0,5 ($\pm 8,0$)	41,5 ($\pm 7,6$)	45,9 (± 17)	1,13 ($\pm 0,18$)	Dev

x, y, z: Dipolkoordinaten, Orient.: Orientierung des Dipols, norm. Amp.: normierte Amplitude, Bed.: Bedingung

4 Ergebnisse

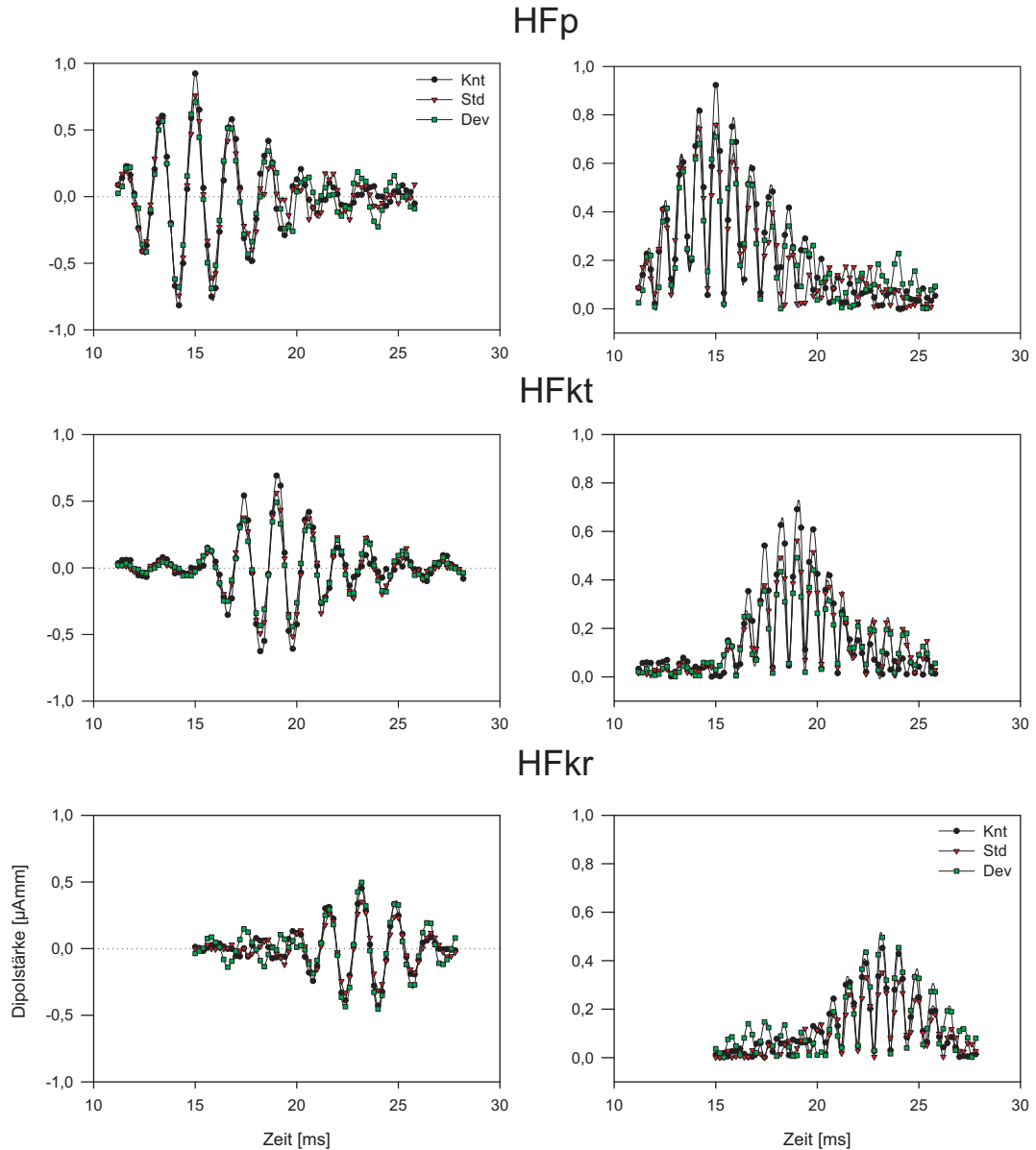


Abbildung 4.7: Mittelwerte aus allen Dipolkurven für HFp, HFkt und HFkr. Links: Dipolstärken der drei Komponenten über die Zeitachse, rechts: Betrag der Dipolstärken der drei Komponenten über die Zeitachse zur Verdeutlichung der Unterschiede (Knt = Kontrollbedingung, Std = Standardbedingung, Dev = deviante Bedingung)

4.3.4 Informationstransfer zwischen kortikalen Regionen und dem Thalamus

Da die HFkt bei einer Probandin nicht ausgewertet werden konnte, ergaben sich nur elf Kopplungsparameter pro Bedingung (Std, Dev und Knt) und Rückkopplung (*Area3b* auf Thalamus, *Area1* auf Thalamus), folglich 33 Ellipsoiden. Aufgrund der Tatsache, dass es nur einmal bei Proband drei bei Knt ein x gibt, ist in allen anderen Fällen eine der beiden möglichen Kopplungen zwingend für das Modell erforderlich (0). Die statistische Auswertung ergab, dass die Kopplung *Area3b* auf Thalamus bei Std nicht aus dem Modell weggelassen werden darf ($p=0.0117^*$). Auch die Kopplung *Area1* auf Thalamus ist bei Std tendentiell notwendig ($p=0.065$). Derselbe Wert ergab sich auch

4 Ergebnisse

bei der Kopplung *Area3b* auf Thalamus in Dev. Die anderen Vergleiche unterschieden sich nicht signifikant vom Nullvektor ($p=0.55$). Die Tabelle 4.5 zeigt die Auswertung der visuellen Inspektion der Ellipsoiden.

Tabelle 4.5: Auswertung der Ellipsoiden

Proband	1 auf Thalamus			3B auf Thalamus		
	Knt	Dev	Std	Knt	Dev	Std
1	0	0	0	0	0	0
2	0	b	0	0	b	0
3	x	0	0	x	0	0
4	0	e	b	0	0	b
5	e	0	0	0	0	0
6	0	0	0	e	0	0
7	0	0	0	e	e	0
8	0	e	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
11	b	e	e	b	0	0

Die Erklärungen für die Bezeichnungen 0, x, e, b können aus der Tabelle 3.3 entnommen werden

4.3.5 Vergleich zwischen nieder- und hochfrequenten Signalen

Vergleich der Peak-Latenzen Die Latenzen der beiden Frequenzbereiche wiesen signifikante Unterschiede auf. Der Faktor KOMPONENTE ($F_{(1,8;18,5)} = 116,63$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda > 99\%$) sowie FREQUENZ ($F_{(1;10)} = 21,5$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda > 99\%$) zeigten sich als hoch signifikant. Ersteres war zu erwarten und beweist die zeitliche Trennung der drei gesuchten Komponenten, was bereits in den Einzelauswertungen der beiden Frequenzbereiche zum Ausdruck gebracht wurde. Zweiteres deutet auf einen zeitlichen Unterschied zwischen den HF und NF Komponenten hin, d.h. die maximale Aktivität der HF-Komponenten lag 2-3 ms vor derjenigen der zugehörigen NF-Komponenten.

Quellenlokalisation Im statistischen Vergleich unterschieden sich auch die Orte der Quellen im Vergleich HF/NF signifikant. Der Faktor KOMPONENTE war, wie zu erwarten, bei jeder der drei Richtungen x, y und z hoch signifikant ($F_{(1,9;55,1)} = 196,6$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda > 99\%$). Weiterhin war die Interaktion FREQUENZxKOMPONENTE für die x-Richtung signifikant ($F_{(1,8;52,8)} = 4,04$; $p = 0,027^*$; $\lambda = 67\%$). Diese Interaktion zeigte sich auch für z signifikant ($F_{(1,8;52,7)} = 3,24$; $p = 0,05^*$; $\lambda = 57\%$), nicht aber für y ($F_{(1,6;47,4)} = 0,51$; $p = 0,57$). Diese Ergebnisse deuten einerseits auf eine Ortsverschiebung der HFkt im Vergleich zur N20 nach medial an. Im Allgemeinen lagen die kortikalen HF-Komponenten in tieferen Schichten als ihre niederfrequenten Korrelate. Diese Unterschiede zwischen HF und NF wurden auch durch den signifikanten Faktor FREQUENZ ($F_{(1;29)} = 4,26$; $p = 0,048^*$; $\lambda = 57\%$) in z deutlich. Die Abbildung 4.8 zeigt beispielhaft die Lokalisation der NF- und HF-Komponenten an einem repräsentativen Probanden.

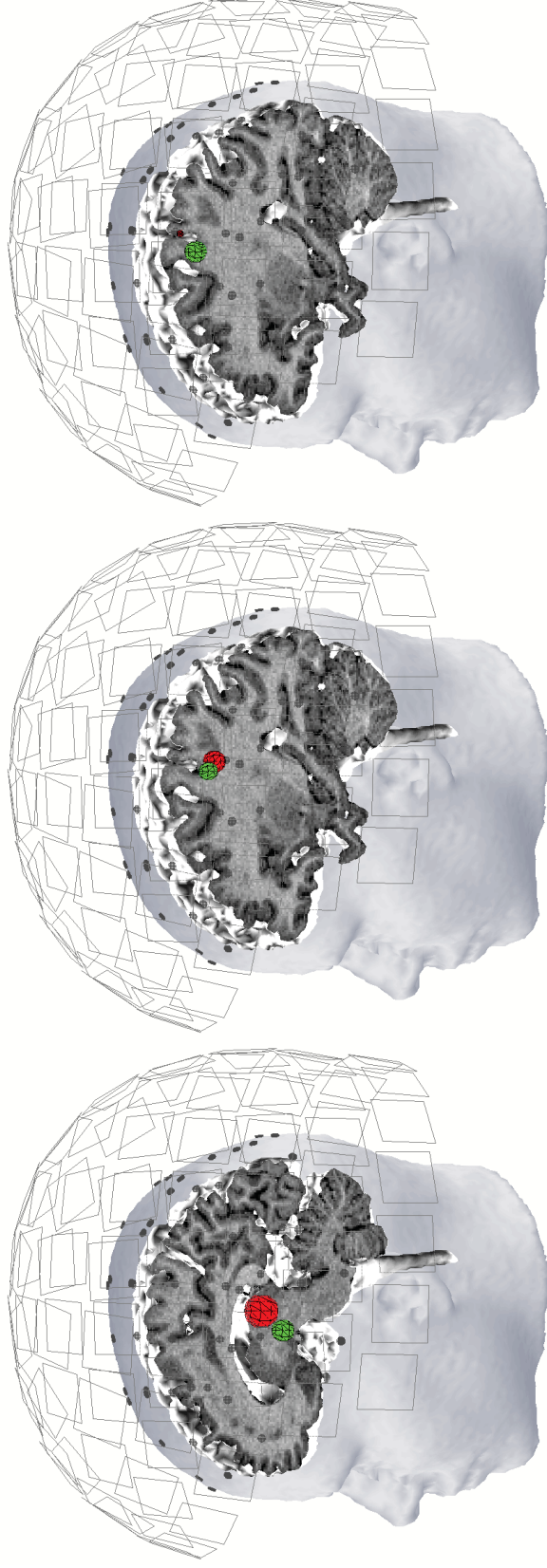


Abbildung 4.8: Vergleich der Dipol-Lokalisationen NF (grün) und HF (rot) an einem repräsentativen Probanden. Sagittaler Schnitt des Kortex, die EEG-Elektroden (graue Punkte) befinden sich auf der Hautoberfläche, der Kopf wird von den MEG-Sensoren umgeben. links: Vergleich der präkortikalen Dipole bei $t_{NF}=16,8$ ms (Skalierung $1\mu\text{Amm}$) und $t_{HF}=16,2$ ms (Skalierung 50 nAmm); mitte und rechts: Vergleich der ersten (mitte) und zweiten kortikalen Komponente (rechts) bei $t_{NF}=22,2$ ms (Skalierung $1\mu\text{Amm}$) und $t_{HF}=19$ ms (Skalierung 100 nAmm).

4 Ergebnisse

Orientierung der Komponenten Der Vergleich der generalisierten Koordinaten in Form von Winkeln ergab signifikante Ergebnisse im Vergleich HF gegen NF. Der Faktor KOMPONENTE zeigte, wie in den obigen Abschnitten bereits beschrieben, eine hoch signifikante Auswirkung auf die Orientierung der Dipolquellen ($F_{(1,9;60,7)} = 325,3$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda > 99\%$), d.h. die drei Komponenten wiesen unterschiedliche Orientierungen auf: jeweils wie erwartet radial für die HFp, P16, sowie für die HFkr und die P22 und tangential für die N20 und HFkt. Der Faktor FREQUENZ hatte eine signifikante Auswirkung auf die Winkel ($F_{(1;32)} = 53,7$; $p < 0,001^{***}$). Die Interaktion FREQUENZxKOMPONENTE zeigte sich als signifikant ($F_{(1,7;53,6)} = 5,24$; $p = 0,012^{**}$; $\lambda = 82\%$). Dies lässt darauf schließen, dass sich die Frequenz auf die Änderung der Winkel für die drei Komponenten signifikant unterschiedlich auswirkt, sprich die Orientierung der HFkt war tendenziell radialer als die der N20 ($p = 0,076$). Umgekehrt zeigte sich ein kleinerer Winkel bei der P16 im Gegensatz zur HFp ($p = 0,01^*$). Im Vergleich P22 HFkr konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden ($p = 0,62$). Die Winkel sind in der nachfolgenden Abbildung 4.9 dargestellt. Die jeweiligen Gesamtmittelwerte und Konfidenzintervalle betragen $70,6(\pm 6,1)^\circ$ für die HFkt, $32,2(\pm 9,7)^\circ$ für die HFp und $44,1(\pm 11)^\circ$ für die HFkr, sowie $78(\pm 4,7)^\circ$ für die N20, $44,6(\pm 7)^\circ$ für die P16 und $44,2(\pm 11,6)^\circ$ für die P22¹.

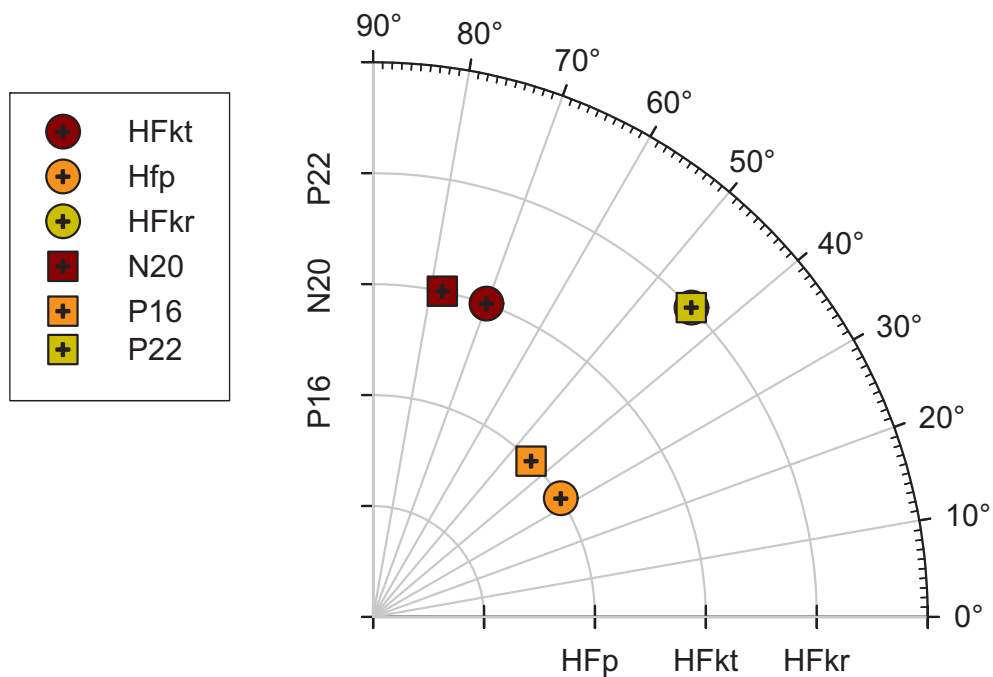


Abbildung 4.9: Vergleich der HF und NF Winkel im Hinblick auf die einzelnen Komponenten.

Vergleich der Amplituden der N20 und HFkt Im Vergleich der beiden ersten kortikalen Komponenten N20 und HFkt zeigten sich sowohl der Faktor BEDINGUNG ($F_{(1,7;18,5)} = 5,29$; $p = 0,019^*$; $\lambda = 72\%$) als auch die Interaktion BEDINGUNGxFREQUENZ ($F_{(1,8;20,7)} = 12,9$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda = 99\%$) als signifikant. Zweiteres bedeutet, dass sich die Bedingung offensicht-

¹Auf das Einzeichnen der Fehlerbalken im Winkeldiagramm wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

lich unterschiedlich auf HFkt und N20 auswirkt. Wie in den vorhergehenden Abschnitten bereits beschrieben, zeigte Dev bei HF die niedrigsten, bei NF hingegen die höchsten Amplituden im Vergleich mit den anderen beiden Bedingungen. FREQUENZ erreichte wie erwartet keine Signifikanz ($F_{(1;11)} = 0,1; p = 0,75$), da es sich um normierte Amplituden handelte.

4.4 Vergleich zwischen Ein-Dipol- und Zwei-Dipol-Modell

Die Ergebnisse der Kimura-Studie (KIMURA et al., 2008) hinsichtlich der kontinuierlichen Dipolbewegung vom Thalamus zum Kortex konnten für NF für zehn von zwölf Probanden bestätigt werden. Bei zwei von zwölf Teilnehmern trat eine Cluster-Bildung in NF auf, d.h. ein Dipol-Cluster befand sich in Thalamusnähe, der zweite im SI-Bereich (vgl. Abb. 4.10). Dieses Ergebnis wurde auch bei den HF-Dipolen festgestellt, was sich auch durch die signifikant höheren Geschwindigkeiten als Maß für den Ortswechsel zwischen zwei aufeinander folgenden Dipolen bei HF im Vergleich zu NF bestätigt ($t_{11} = 2,89; p = 0,015^*$).

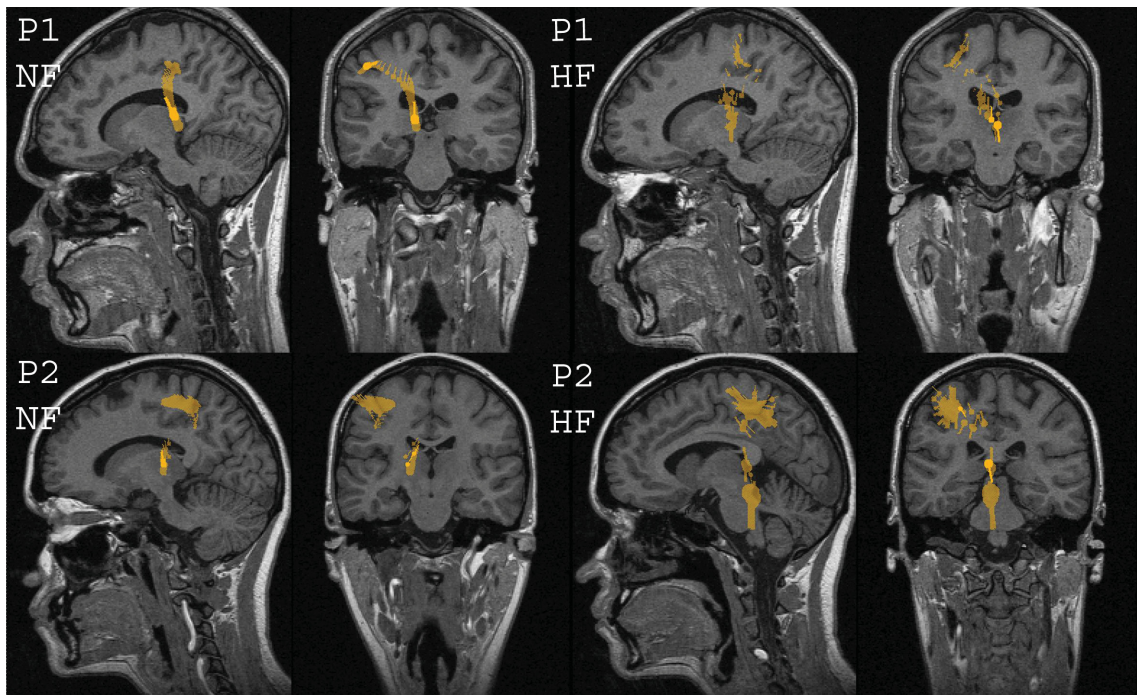


Abbildung 4.10: koronale und sagittale Ansicht der Dipolpropagation von zwei Probanden (P1 und P2); links: koronale und sagittale Ansicht der NF-Dipole, rechts: koronale und sagittale Ansicht der HF-Dipole

Die r -Werte (Abstand zum Mittelpunkt) der präkortalen Dipole aus HF und NF unterschieden sich nicht signifikant ($t_{11} = -0,004; p = 0,99$), jedoch war der r -Wert des kortikalen Dipols in HF signifikant geringer als der von NF ($t_{11} = 4,99; p < 0,001^{***}$), vgl. auch Tabelle 4.6 und 4.11. Der Vergleich des Zeitunterschiedes zwischen präkortikalem Peak und kortikalem Onset bei HF und NF ergab weder signifikante Auswirkungen des Faktors ZEITPUNKT ($F_{(1;11)} = 0,14; p = 0,72$); sprich, der Gesamtmittelwert der präkortalen Quelle unterschied sich nicht vom Gesamtmittelwert der kortikalen Quelle; noch des Faktors FREQUENZ ($F_{(1;11)} = 0,46; p = 0,5$),

4 Ergebnisse

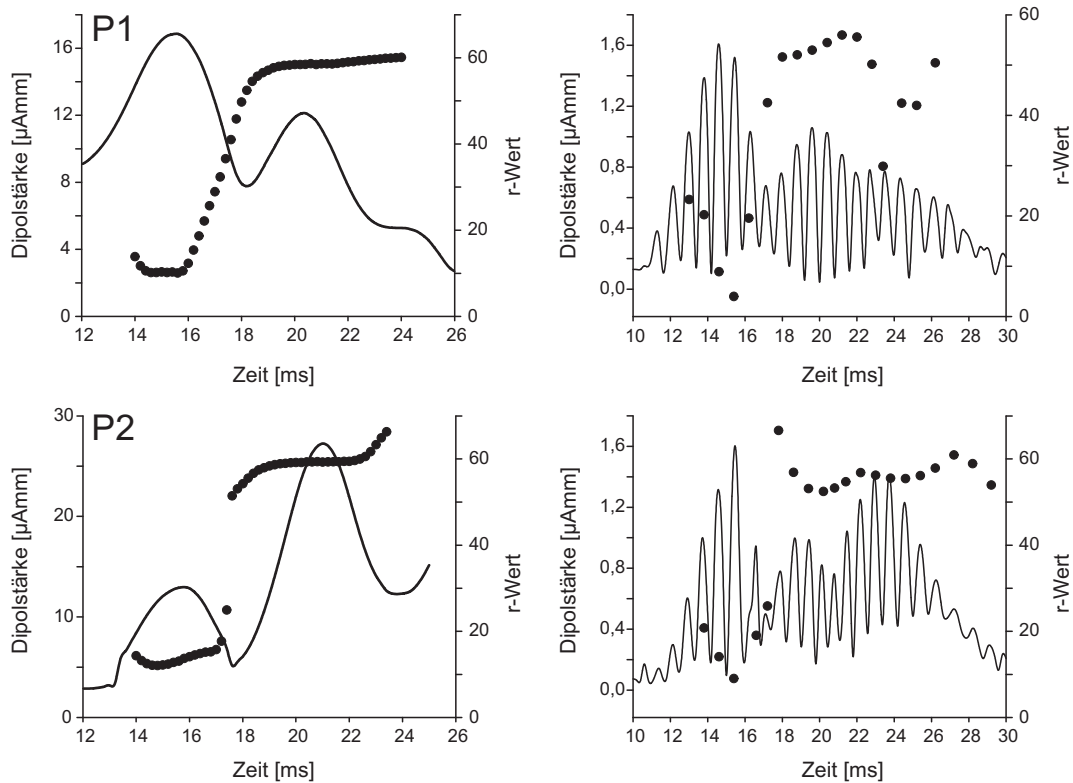


Abbildung 4.11: Schematische Darstellung der Abbildung 4.10: Die Abbildung zeigt NF- und HF-Diagramm der r-Werte der Dipole und der Dipolstärken von P1 (oben) und P2 (unten). Im Diagramm ist jeweils der Verlauf der Dipolstärke (durchgezogene Linie) sowie der r-Wert (Punkte) pro Zeiteinheit abgetragen. P1 zeigt kontinuierliche Dipolpropagation in NF, P2 einen deutlichen Sprung bei 18 ms. Bei HF ist der Sprung bei ca. 18 ms bei P1 und P2 zu sehen.

spricht die Gesamtmittelwerte aus den Zeitpunkten der beiden Frequenzen unterschieden sich nicht signifikant.

Interessanterweise ergab sich jedoch eine signifikante Interaktion zwischen FREQUENZ und ZEITPUNKT ($F_{(1;11)} = 15,2$; $p = 0,002^{**}$; $\lambda = 94\%$). Die nähere Betrachtung der Unterschiede mit t-Tests bestätigt einen Trend zur im Mittel größeren Latenz der präkortikalen Peak-Zeitpunkte bei NF im Gegensatz zu den HF-Zeitpunkten ($t_1 = 1,84$; $p = 0,093$), bei der kortikalen Komponente jedoch signifikant kleinere Latenzen bei NF ($t_1 = -2,78$; $p = 0,018^{**}$). Die Interaktion beschreibt daher ein Überlappen der präkortikalen und kortikalen Dipolkurven bei NF (präk: $16,6 \pm 0,7$ ms zu kort: $15,8 \pm 0,6$ ms) und im Gegensatz dazu eine zeitliche Lücke der beiden HF Dipolaktivierungskurven (präk: $15,9 \pm 0,9$ ms zu kort: $16,9 \pm 0,6$ ms). Dieser Sachverhalt ist zusätzlich in der Abbildung 4.12 dargestellt.

Ein weiterer Hinweis auf Überlappen der Komponenten konnte auch beim Vergleich der generalisierten Koordinaten in Form von Winkeln gefunden werden. Erwartete Unterschiede, welche z.B. auf die Frequenz zurückzuführen waren, konnten bestätigt werden ($F_{(1;11)} = 8,3$; $p = 0,016^{**}$; $\lambda = 74\%$): die Orientierungen in HF waren signifikant radialer als in NF. Weiterhin war auch der Faktor KOMPONENTE signifikant ($F_{(1;11)} = 137,7$; $p < 0,001^{***}$; $\lambda = 93\%$), da die präkortikale Komponente, wie bereits erwähnt, eine *radialere* Orientierung aufweist als die kortikale. Das Dipolmodell (Ein-Dipol vs. zwei Dipole) wirkte sich nicht signifikant auf die Orientierungen aus

4 Ergebnisse

Tabelle 4.6: Parameter der *Moving Dipole* Auswertung

	NF		HF	
	Präkortikal	Kortikal	Präkortikal	Kortikal
Peak Latenz [ms]	16 ($\pm 0,4$)	21,5 ($\pm 0,9$)	16 ($\pm 1,2$)	21,2 ($\pm 1,2$)
r-Wert [mm]	29,2 ($\pm 11,0$)	55,9 ($\pm 3,7$)	29,3 ($\pm 9,5$)	46,3 ($\pm 4,5$)
Quellort [mm]	x = 18,5 ($\pm 7,2$) y = -4 ($\pm 5,0$) z = 15,7 ($\pm 11,6$)	x = 35,0 ($\pm 3,7$) y = -2,7 ($\pm 6,2$) z = 41,7 ($\pm 4,0$)	x = 12,3 ($\pm 6,1$) y = -4,7 ($\pm 6,9$) z = 17,6 ($\pm 11,8$)	x = 25,4 ($\pm 5,7$) y = 5,7 ($\pm 6,0$) z = 35,6 ($\pm 4,8$)
Winkel [°]	52,1 ($\pm 10,2$)	74,1 ($\pm 7,8$)	45,1 ($\pm 13,7$)	59,6 ($\pm 11,4$)
Geschwindigkeit [m/s] bei einer Latenz von [ms]	19,4 ($\pm 10,0$) bei 18,1 ($\pm 0,73$)		41,3 ($\pm 19,9$) bei 18,3 ($\pm 1,2$)	
Überlappen [ms]	1,1 ($\pm 1,14$)		–	
Lücke [ms]	–		0,8 ($\pm 0,65$)	

($F_{(1;11)} = 0,1$; $p = 0,76$). Die Frequenz wirkte sich weder signifikant auf das Dipolmodell ($F_{(1;11)} = 0,01$; $p = 0,9$), noch auf die Komponenten ($F_{(1;11)} = 0,06$; $p = 0,8$), aus. Allerdings zeigte sich die Interaktion KOMPONENTExDIPOLMODELL als signifikant ($F_{(1;11)} = 11,3$; $p = 0,007^{**}$; $\lambda = 52\%$). In den Daten zeigte sich, dass die mit dem Ein-Dipolmodell gefitteten Komponenten sich genau gegenläufig zu den Orientierungen der mit dem Zwei-Dipol-Modell gefitteten Dipolen verhielten: während die kortikale Komponente im Ein-Dipolmodell mehr in die radiale Richtung tendierte, zeigte die präkortikale Komponente beim Ein-Dipol-Modell eine tangentialere Orientierung als beim Zwei-Dipol-Modell (vgl. Abbildung 4.13). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf das Einzeichnen der Fehlerbalken verzichtet. Analog zur Abbildung 4.9 sind auch hier die Konfidenzintervalle aus dem Abschnitt 4.3.5 sowie zusätzlich aus 4.6 zu entnehmen.

Nach der Simulation und Quellenrekonstruktion mithilfe der radial orientierten sP16 und der tangential orientierten sN20 (s. Abschnitt 3.3.3) zeigte sich im simulierten Datensatz ein zu den realen Daten ähnliches Muster: die r-Werte nahmen kontinuierlich vom Thalamus zum Kortex zu (vgl. Abb.: 4.14). Demnach kann also auch das Zwei-Dipol-Modell die Dipolwanderung vom Thalamus zum Kortex erklären. Dies wäre vergleichbar mit einem Shift zwischen den Gravitationszentren der zwei simulierten Dipole.

4 Ergebnisse

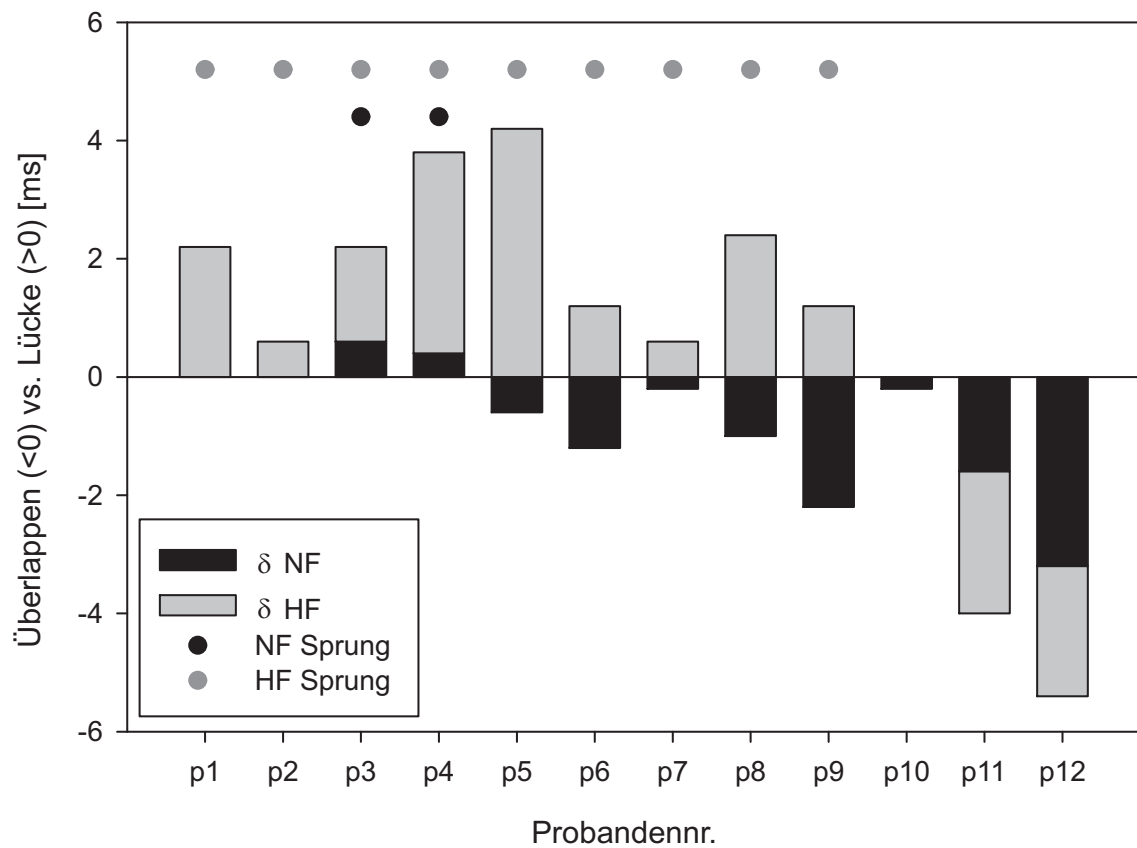


Abbildung 4.12: Überlappung der Dipolaktivierungskurven der HF und NF P16 und N20; schwarze Balken: NF, graue Balken: HF; Lücke: zeitliche Lücke zwischen P16-Peak und N20-Onset, vor allem bei HF, Überlappen: Überlappung zwischen P16-Peak und N20-Onset

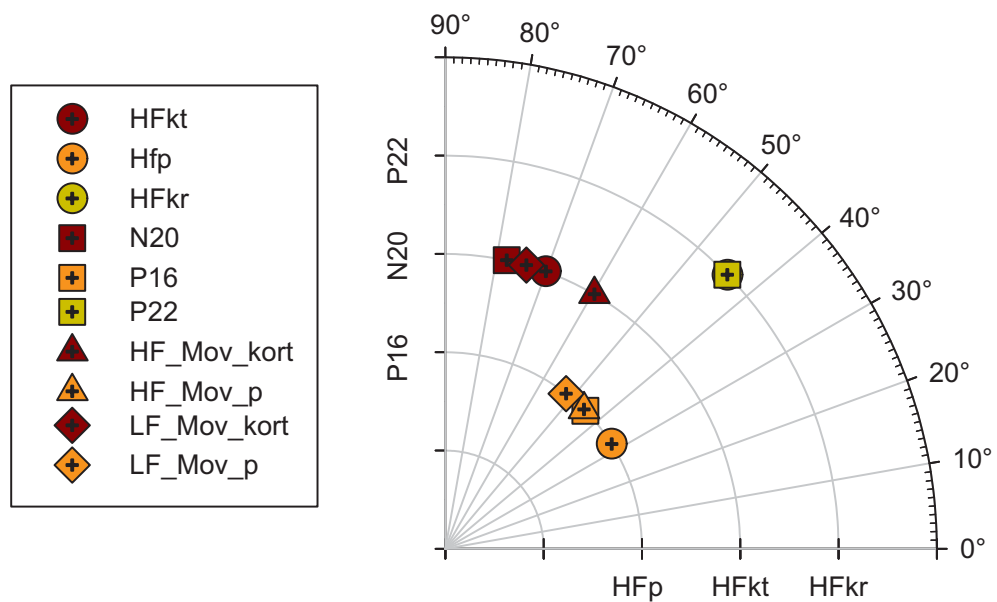


Abbildung 4.13: HF und NF-Winkel der *Fixed dipoles* aus dem Oddball-Experiment im Vergleich zu den *moving dipoles*

4 Ergebnisse

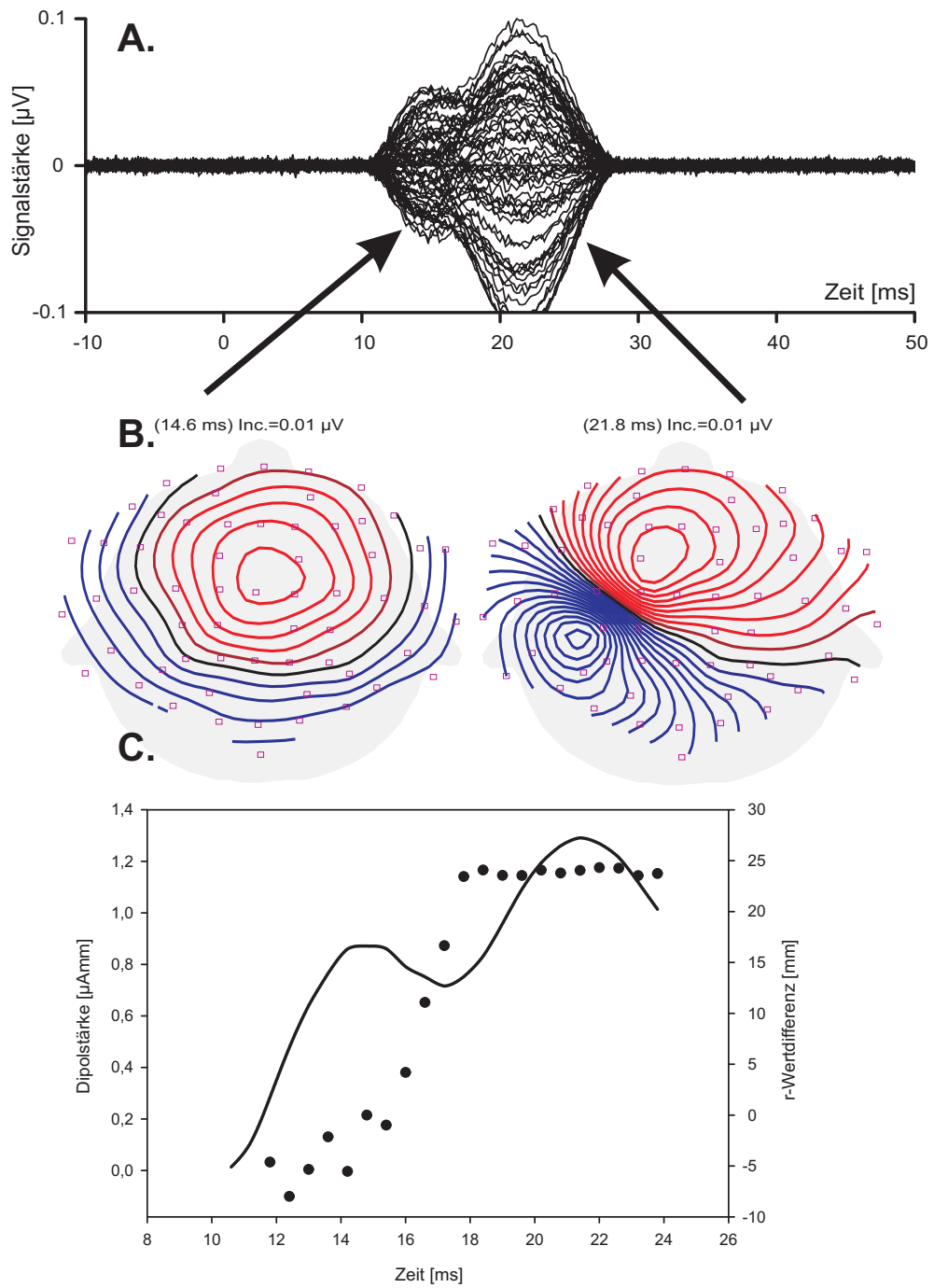


Abbildung 4.14: Simulation des zeitlichen Verlaufes (A.) einer radialen (links) und einer tangentialen (rechts) Quelle (B.). Unter Verwendung des *moving dipole* Modells konnte ebenfalls ein kontinuierlicher Anstieg des r-Wertes festgestellt werden (C.)

5 Diskussion

5.1 Oddballstudie

Um eine *top-down* Modulation der Aktivität früher somatosensorisch evozierter Potentiale und Felder in zwei Frequenzbändern zu erzeugen, wurde ein Paradigma gewählt, bei welchem die somatosensorischen Reize in zwei Kontextsituationen auftreten: einer Standard- und einer devianten Bedingung. Die frühen somatosensorisch evozierten Felder und Potentiale, welche nach elektrischer Stimulation des Mittelarmnervs auftreten, kommen in zwei Frequenzbändern vor (NF: < 250 Hz; HF: 450-750 Hz). Die beiden Bedingungen traten als zwei unterschiedliche Töne in einem Oddballparadigma auf und gingen der elektrischen somatosensorischen Stimulation voraus. Der Zeitraum der P3-Komponente, welche in einem Oddballparadigma nach einem devianten Ton auftritt und in die Gedächtniserneuerung eingebunden ist (DEBENER et al., 2002), sollte als *Kontextmodell* dienen. Kontextbezogene Modulation der frühen somatosensorisch evozierten Antworten wurde einerseits durch die bloße Anwesenheit eines akustischen Interferenzstimulus, als auch durch das Vorhandensein bestimmter Reizmuster (Zielreiz und Nicht-Zielreiz) erzeugt. Der Hauptteil der Amplitudenmodulation, sei es bei NF oder auch HF, fand auf der Kortexebene statt. Auf der präkortikalen Ebene waren allenfalls tendenzielle Änderungen zu berichten. Zudem war die Amplitudenmodulation in HF und NF reziprok, was auf unterschiedliche Generatoren in HF und NF hindeutet.

Lokalisation, Latenz und Orientierung der HF und NF Dipole

Die tangential orientierte N20 lokalisierte im Brodmann *Area 3b*, die radial orientierte P22 im Brodmann *Area 1* (ALLISON et al., 1989a, 1991). Die P16 lokalisierte in der Nähe des Kopfmittelpunktes (BUCHNER et al., 1995; GOBBELE et al., 1998) bzw. des Thalamus (GOBBELE et al., 1999; JAROS et al., 2008). Ungeachtet ihrer etwas niedrigeren Lokalisationsgüte lokalisierten alle HF-Dipole in der unmittelbaren Nähe ihres NF-Korrelats (HAUEISEN et al., 2001). Entgegen der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse lokalisierte die HFkt tiefer als die N20. Ältere Studien (z.B. CURIO et al., 1994; GOBBELE et al., 1998) fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen HF und NF. Hashimoto (HASHIMOTO et al., 1996) hingegen fand sogar eine 3 mm höhere Lokalisation des kortikalen HF Dipols im Gegensatz zur N20. Allerdings wurde in der besagten Studie nur die kortikal tangential Quelle rekonstruiert, ohne Berücksichtigung des radialen Anteils. Beide Quellen weisen jedoch unterschiedliche exzitatorische und inhibitorische Anteile, einen anderen Ursprung und zudem verschiedene Feld- bzw. Potentialverteilungen (tangential und radial) auf (z.B. GOBBELE et al., 2004), die auf der Signalebene nicht zu unterscheiden sind. Die Lokalisationsdifferenz der HFkt und N20, welche in der aktuellen Studie gefunden wurde, lässt sich

jedoch mit dem zeitlichen Verlauf der kortikalen HF-Dipole erklären. Beispielsweise differierten die Peak-Aktivitäten der HFkt und N20 um wenige Millisekunden. Die Hauptaktivität der HFkt war ca. 3 ms vor dem Peak der N20. Hierzu korrespondierte auch der kleinere Winkel der HFkt im Gegensatz zur tangential orientierten N20.

Die Latenzen der HF Dipole stehen jedoch im Einklang mit früheren Studien. Bei Gobbele (GOBBELE et al., 1998) wurden die Latenzen bei jeweils 15,3 ms für die HFp, 19,2 ms für die HFkt und 22 ms für die HFkr angegeben. Dass die Latenzen der HFkt und HFkr signifikant kürzer waren als die der N20 und P22, wurde ebenfalls bereits früher beschrieben (GOBBELE et al., 1998, 1999). Zwischen der HFpr und der P16 gab es hingegen keinen zeitlichen Unterschied.

Modulation der NF Amplituden

Eine durch die Bedingung hervorgerufene Änderung der Amplitude betraf lediglich die N20 in der devianten Bedingung, deren Amplitude im Vergleich zur Kontrolle signifikant erhöht war. Vorstellbar wäre ein verstärkter thalamokortikaler Eingang auf die kortikalen Zielneuronen im primär somatosensorischen Kortex (SI), welcher durch synchron feuernde thalamische Neuronen ausgelöst wird. Wie bei Sillito (SILLITO et al., 1994) beschrieben, erhöht sich dadurch die Wahrscheinlichkeit der Erregung kortikaler Neuronen. Da jedoch keine Modulation auf präkortikaler Ebene gefunden wurde, kann keine Aussage über die Regulation kortikaler Zielneuronen durch präkortikalen Input getroffen werden. Die Amplitudenerhöhung der N20 lässt sich vermutlich durch eine aufmerksamkeitsbedingte, geringere Inhibition der kortikalen Zielneurone in der *area 3b* erklären.

Bisherige Studien berichteten höhere Amplituden für die Kontroll-, nicht aber für die Interferenzsituation. Hashimoto (HASHIMOTO et al., 1996) beschrieb zum Beispiel eine Abnahme der N20-Amplitude während somatosensorischer Interferenz. Die Autoren erklärten dies durch das refraktäre Verhalten der Pyramidenzellen in *area 3b* unter ständigem somatosensorischen Input. Auch bei Interferenz durch Bewegung wurde eine Abnahme der N20-Amplitude berichtet (GOBBELE et al., 2003). Im Unterschied zu diesen Studien war das Paradigma der aktuellen Studie allerdings bimodal. Dies spricht für unterschiedliche Mechanismen der Reizverarbeitung bei unimodaler (motorisch oder somatosensorisch) vs. bimodaler Interferenz (somatosensorisch vs. auditorisch). Die beschriebene Amplitudenabnahme bei unimodaler Interferenz kommt vermutlich durch die Nutzung derselben Nervenbahn zustande und ist somit als reiner *bottom-up* Mechanismus zu verstehen. Das Ergebnis einer erhöhten Dev-N20 spricht wahrscheinlich eher für eine *top-down* Verarbeitung.

Modulation der HF Amplituden

Mehrere signifikante Amplitudenänderungen konnten im HF-Bereich gefunden werden. HFp und HFkt zeigten ein ähnliches Verhalten: erhöhte Amplitude in der Kontrollbedingung, niedrigste Amplitude in der devianten Bedingung. Die Möglichkeit besteht, dass beide Komponenten u.U. einer Grundgesamtheit entstammen und daher auch einer ähnlichen Regulation unterliegen.

Denkbar wäre, dass die HFkt durch terminale Segmente der thalamokortikalen afferenten Neurone, welche in einer terminalen Repolarisation (präsynaptisch) enden (CURIO et al., 1994), entsteht.

Ikeda (IKEDA et al., 2002) und Okada (OKADA et al., 2005) vertreten zum Beispiel die Auffassung, dass die kortikalen HF Oszillationen zumindest aus zwei Neuronenpopulationen bestehen, nämlich einem präsynaptischen und einem postsynaptischen Anteil, welche in den kortikalen Schichten IV und V lokalisiert sein könnte. Eine Dissoziation in diese zwei Neuronenpopulationen konnte am Modell des Schweins nachgewiesen werden (IKEDA et al., 2002). Dem Tier wurde Kynurensäure, ein Antagonist der exzitatorischen Glutamatrezeptoren, injiziert. Die Kynurensäure wirkte sich nur auf den zweiten, nicht aber auf den ersten Teil der kortikalen HFOs aus. Daher mutmaßen die Autoren, dass der zweite Teil der Signalspindel postsynaptisch, der erste hingegen präsynaptisch sein muss und durch die Endigungen thalamokortikaler Axone reflektiert wird.

Auf präkortikaler Seite könnte es sich einerseits um thalamokortikale Relaysneuronen handeln, welche eine initiale Depolarisation erzeugen, die im *far-field* sichtbar ist. Auch der *Nucleus reticularis thalami* (NRT) könnte in die Generierung der präkortikalen HF Oszillationen verwickelt sein. NRT Neuronen sind GABAerg und erhalten kortikalen Input, projizieren jedoch nicht zurück, sondern wirken modulierend auf die anderen Thalamuskern. Der NRT spielt eine kritische Rolle für die Modulation von Aufmerksamkeit und Arousal (GUILLERY et al., 1998). Die 600 Hz Aktivität könnte also mit einem somatosensorischen Arousal-System zusammenhängen, welches durch den Thalamus moduliert wird (GOBBELE et al., 2000a, 2007). Man vermutet, dass Schlaf und Arousal durch eine subkortikale *bottom-up* Regulation über die *Formatio reticularis* und den *Nucleus reticularis thalami* gesteuert werden (GOBBELE et al., 2007). Der Hirnstamm wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Einflüsse, welche auf die Aktivität des Hirnstammes zurückzuführen sind, können jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da es möglich ist, dass eine Überlappung der Aktivität von Hirnstamm und Thalamus existiert.

Die Tatsache, dass die höchsten Amplituden jeweils während der Kontrollbedingung auftraten, spricht für eine Signaldämpfung während der multimodalen Aufgabe. Denkbar ist also eine thalamokortikale Feedback-Schleife (Rückkopplung vom Kortex zum Thalamus), welche bei auditorischer Interferenz eine Dämpfung der HFp und HFkt hervorruft. Eine weitere *top-down* Modulation, welche sich in unterschiedlichen Amplituden bei Std und Dev äußern würde, konnte jedoch nicht gefunden werden.

Der signifikante Amplitudenunterschied zwischen Std und Dev ergab sich jedoch für die HFkr, welche vermutlich postsynaptischen Ursprung entstammt (IKEDA et al., 2002). Die Amplitude der HFkr wird nicht allein durch die pure Anwesenheit des akustischen Interferenzstimulus, sondern auch durch das Vorhandensein von Reizmustern (Standardton, devianter Ton) beeinflusst. Die signifikant erhöhte Dev-HFkr-Amplitude spricht nicht für die Interneuron-Theorie, welche von Hashimoto (HASHIMOTO et al., 1996; HASHIMOTO, 2000) vertreten wird. Einerseits weisen Interneuronen im Gegensatz zu den Pyramidenzellen eine diffuse Anordnung auf und bilden *closed field*-Strukturen aus, welche weder im EEG noch im MEG zu messen sind (OKADA et al., 1997). Andererseits hätte die erhöhte Aktivität der Interneuronen außerdem u.U. eine Attenuation der N20-Amplitude zur Folge, jedoch war das Gegenteil der Fall.

Das aktuelle Ergebnis unterscheidet sich von den Resultaten aus der Hashimoto-Studie (HASHIMOTO et al., 1996). Er berichtete keinen Anstieg der Amplitude, sondern eine signifikante Erhöhung der HF-Peak-Anzahl während der somatosensorischen Interferenz und mutmaßte, dass zunehmende inhibitorische Einflüsse die Anzahl der Peaks erhöhen. Eine weitere plausible Erklärung wäre

auch, dass die höhere Anzahl der Peaks durch eine Amplitudenerhöhung zustande gekommen ist, infolge deren mehr Peaks aus dem Rauschen hervorstechen. Analog würde das HF Signal während der Kontrollbedingung unter den Rauschlevel fallen und damit schlechter detektierbar sein. Da es sich bei Hashimoto (HASHIMOTO et al., 1996) jedoch um ein unimodales Paradigma handelt, müssen andere Mechanismen für die Modulation der HF-Signale verantwortlich sein. Es existiert bereits eine Studie, welche den Einfluss selektiver Aufmerksamkeit auf die Ausprägung der HFOs auf Quellebene untersucht, und zwar mit vier Komponenten, welche sich jeweils im Hirnstamm, nahe dem Thalamus und im Kortex (*Area 3b*, *Area 1*) befinden (GOBBELE et al., 2000b). Die Zielstellung der Gobbele-Studie war allerdings eine andere: die Aufmerksamkeit wurde von der elektrischen Stimulation abgelenkt, d.h. Zielreize erfolgten während der elektrischen Stimulation. Die Abfolge der somatosensorischen und akustischen Zielreize war asynchron zu der elektrischen Stimulation mit randomisierten ISIs und ITIs, d.h. die elektrische Stimulation stand in keinerlei Beziehung zu den Zielreizen. Untersucht wurde selektive Aufmerksamkeit auf akustische sowie somatosensorische Zielreize (an zwei Fingern) bei offenen oder geschlossenen Augen. Die Probanden wurden angewiesen, diese Zielreize lautlos zu zählen. Eine aufmerksamkeitsbedingte Modulation der HFOs auf der Quellebene konnte jedoch nicht festgestellt werden. Ein signifikanter Effekt wurde nur bei geschlossenen vs. offenen Augen berichtet: niedriges Arousal (z.B. in der Augen-zu Bedingung) verringerte signifikant die Amplituden der HF-Aktivität. Die Möglichkeit, dass die Aufgabe zu einfach war, um aufmerksamkeitsbedingte Änderungen in der Amplitude feststellen zu können, kann nicht ausgeschlossen werden.

Vergleich zwischen HF und NF Aktivität

Der Stimuluskontext in Form von akustischer Interferenz bzw. unterschiedlichen Reizmustern hatte unterschiedlichen Einfluss auf die beiden Frequenzbänder, im Speziellen auf die erste kortikale Komponente. Der Vergleich der beiden Frequenzbänder lieferte die reziproke Amplitudenmodulation der N20 und ihrem hochfrequenten Korrelat, der HFkt. Beide Komponenten entstammen, auch aufgrund ihres unterschiedlichen zeitlichen Verlaufes bzw. ihrer leicht unterschiedlichen Orientierung, aller Wahrscheinlichkeit nach verschiedenen Quellen (YAMADA et al., 1988; CURIO et al., 1994; HASHIMOTO et al., 1996; HAUEISEN et al., 2001). Die tiefere Lokalisation und der zeitliche Verlauf der HFkt, welche an ansteigenden Ast der N20 überlagert, könnte auf eine präsynaptische Abstammung der HFkt, nämlich auf thalamokortikale Endigungen hindeuten (CURIO et al., 1994; GOBBELE et al., 2000b), während die N20 der Brodmann *area 3b* entstammt.

Charakterisierung des Informationstransfers zwischen verschiedenen Hirnarealen

Dass Informationstransfer zwischen präkortikalen Regionen (Thalamus) und dem primärsomatosensorischen Kortex bidirektional ist, wurde durch Tiermodelle bereits bestätigt (z.B. GHAZANFAR et al., 2001). Mit einem Kopplungsmodell aus drei Differentialgleichungen, welche die oszillatorischen Aktivitäten dreier Quellen aus dem somatosensorischen System beschreiben (HAUEISEN et al., 2007; MILDE et al., 2009), ist es möglich, bidirektionalen gerichteten Informationstransfer von rein unidirektionalem zu unterscheiden. Mit der Oddballstudie wurden erstmals Daten erhoben,

die es ermöglichen, die Kopplungseigenschaften verschiedener Bedingungen (Standard, Deviant, Kontrolle) zu vergleichen und Rückschlüsse auf die unterschiedliche Verarbeitung zu ziehen. Die Ergebnisse der Kopplungsanalyse der Daten dieser Studie spiegeln im Grunde die Ergebnisse der Auswertung der Quellaktivität wider. Betrachtet man die Rückkopplung der *Area 3b* auf den Thalamus, so ergibt sich, dass diese Kopplung bei Std (signifikant) und Dev (tendenziell) nicht weggelassen werden darf. Diese Tendenz ist auch bei der Rückkopplung *Area 1* auf Thalamus zu erkennen. Im Hinblick auf die Quellaktivität äußert sich die Rückkopplung in niedrigeren Amplituden bei der HFkt in der Std und Dev-Bedingung, sowie bei der HFkr bei der Std-Bedingung. Somit liefert auch das mathematische Modell Hinweise auf eine Feedback-Verbindung vom Kortex zu präkortikalen Zielneuronen, möglicherweise zum NRT.

Experimentelles Design

Die in dieser Arbeit beschriebene Studie verwendet ein neuartiges Versuchsdesign. Daher ist auch der Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien nur in eingeschränktem Maß möglich, zumal auch nur zwei relevante Studien überhaupt zum Vergleich herangezogen werden können (HASHIMOTO et al., 1996; GOBBELE et al., 2000b).

Nicht vergleichbar sind ebenfalls Ergebnisse, welche direkt aus der Auswertung der Signal- bzw. Sensorebene entstammen. Die Auswertung der Hashimoto-Daten (HASHIMOTO et al., 1996) wurde lediglich auf der Sensorebene durchgeführt, daher konnte auch keine Trennung der radialen und tangentialen Quelle vorgenommen werden, welche jedoch nachweislich in unterschiedlichen Regionen generiert werden (GOBBELE et al., 2000b; HAUEISEN et al., 2007). Sie zeigen zudem vermutlich unterschiedliches exzitatorisches und inhibitorisches Verhalten und sind daher auch unterschiedlichen Einflüssen aufgrund der Bedingungen ausgesetzt, welche auf der Sensorebene nicht oder nur schwer erfasst werden können. Eine sauberere Trennung der radialen und tangentialen kortikalen Quelle ist nur auf der Quellebene möglich. Allein die Kombination aus EEG/MEG ermöglicht die Trennung zwischen radialen und tangentialen Quellen, und gleichzeitig die Detektion der Potentiale tieferer Quellen durch das EEG.

Weiterhin muss in diesem Zusammenhang betont werden, dass durch das MEG bzw. das EEG lediglich die makroskopische Ebene abgedeckt werden kann und deshalb nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die zellulären Ursprünge gezogen werden können. Eine vollständige Trennung zwischen *bottom-up* und *top-down* Modulation kann eher nicht realisiert werden, wenngleich die Tatsache, dass die hauptsächliche Modulation vorwiegend auf kortikaler Ebene stattfand, stark auf eine *top-down* Modulation hindeutet.

Die Oddball-Studie kann nicht klären, ob allein die Anwesenheit einer kognitiven *low-level* Komponente wie der P3 wirklich Einfluss auf die SEFs/SEPs ausübte. Es gibt bis jetzt noch keinen Vergleich zu anderen Zeitbereichen. Folglich wäre ein Experiment nötig, welches den Einfluss des Zeitfensters auf die beiden Frequenzbereiche untersucht. Wenn sich die Amplituden der NF und HF-Aktivität also wirklich kontextabhängig modulieren lassen, wäre bei früheren Zeitfenstern vielleicht keine oder eine andersgeartete Modulation zu erwarten. Die Studie liefert jedoch Hinweise darauf, dass kontextabhängige, *top-down* Mechanismen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung der HFOs haben.

5 Diskussion

Auch wenn das Hauptaugenmerk der Diskussion auf *bottom-up* und *top-down* Modulation liegt, müssen doch andere Einflüsse, wie zum Beispiel das Interstimulusintervall (ISI) (KLOSTERMANN et al., 1999) diskutiert werden. Dies wurde in der Studie von Klostermann auf der Sensorebene untersucht. Die Autoren berichteten von einem positiven Zusammenhang zwischen höherem ISI und der Signalabnahme der kortikalen HFOs, welche vor allem zwischen 0,5 und 4 Hz deutlich stärker beeinflusst wurden als die N20, welche kaum Veränderungen zeigte. In der aktuellen Studie betrug das ISI 2 Hz in der Kontrollbedingung und 1,25 Hz im Hauptexperiment; dies hätte analog zu einer deutlichen Verminderung der Burst-Amplitude während der Kontrollbedingung führen müssen. Dies war jedoch nicht der Fall. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die unterschiedlichen ISIs, wenn überhaupt, nur einen kleinen Einfluss auf die Amplituden der Quellen hatten.

Weiterhin könnte man argumentieren, dass Bewegung, z.B. durch Drücken des Bällchens mit der nicht-stimulierten Hand, einen Einfluss auf die HFO Amplituden hätte. Wie schon mehrmals erwähnt, gab es Studien, welche einen signifikanten Einfluss von Bewegung auf die Ausprägung der HFOs hatte. Die in diesem Zusammenhang genannten Studien berichteten jedoch von ipsilateraler Bewegung (TANOSAKI et al., 2002; GOBBELE et al., 2003). Die einzige Studie, welche sich mit kontralateraler Bewegungsinterferenz auf HFOs beschäftigt hat, konnte weder signifikante Änderungen im NF, noch im HF-Bereich finden (INOUE et al., 2002). Der Einfluss von Bewegungsinterferenz auf die Signale ist daher eher unwahrscheinlich.

Der wichtigste Kritikpunkt jedoch liegt im Arousal bzw. in der Alertness. Wenngleich Sorge dafür getragen wurde, dass die Messungen an jedem Tag immer zur selben Zeit mit offenen Augen durchgeführt wurden, kann die Alertness, also der Status der kontinuierlichen Aufmerksamkeit, schwanken. Weiterhin ist dahingehend auch die unterschiedliche Dauer und Anforderung der Kontrollbedingung (Zählen der Pausen) sowie den hohen Anforderungen der Hauptmessung (Zählen der Pausen und Drücken des Bällchens) anzumerken. Von daher sind Einflüsse, welche durch die Alertness zustande kommen, weniger fassbar. Dies ist eng verbunden mit dem Arousal, da anhaltende Aufmerksamkeit auch Müdigkeit erzeugt. Auch wenn das Möglichste unternommen wurde, um die Probanden wachzuhalten, sind Unterschiede im Wachheitszustand bei der Dauer der Messung nicht auszuschließen. Aufmerksamkeit und Arousal werden durch getrennte anatomische Strukturen gesteuert: während Aufmerksamkeit eher im kortikalen Bereich verarbeitet wird, befinden sich die Zentren für Arousal auf präkortikalem Level. Beide Systeme haben jedoch ein gemeinsames Steuerorgan, den Thalamus, welcher das Zusammenspiel von Aufmerksamkeit und Arousal steuert. Es gibt mehrere Kerngebiete im Thalamus, welche einen potentiellen Einfluss auf das Zusammenspiel zwischen Aufmerksamkeit und Arousal haben könnten: die *Nuclei ventrales posteromediales* und *posterolaterales*, welche dem somatosensorischen System zugeordnet werden, den *Nucleus ventralis lateralis*, einem Teil des motorischen Thalamus, der *Nucleus centromedianus*, welcher mit dem Wachheitssystem verbunden ist und der *Nucleus reticularis thalami*, welcher andere Thalamuskern moduliert (GUILLERY et al., 1998) und als potentieller Kandidat als Generator der präkortikalen, thalamischen HFOs gilt (GOBBELE et al., 2000b). Einflüsse von Müdigkeit aufgrund der langen Messzeit unterliegen zwar durch den Aufbau der Studie in 15-Minuten-Blöcke mit Pausen periodischen Schwankungen und haben daher im Mittel vermutlich wenig Einfluss, können jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden.

5.2 Vergleich zwischen Ein-Dipol- und Zwei-Dipol-Modell

Analog zur Kimura-Studie (KIMURA et al., 2008) konnte, bis auf zwei Ausnahmen, kontinuierliche Dipolpropagation in NF festgestellt werden. Kimura (KIMURA et al., 2008) vermutet, dass es sich bei der kontinuierlichen Ortsänderung der Dipole entlang der thalamokortikalen Nervenbahn um ein Summenaktionspotential handelt, welches die Fortpflanzung der evozierten Aktivität entlang der Fasern beschreibt.

Die aktuellen Ergebnisse deuten jedoch eher in eine andere Richtung: die vermeintliche Dipolpropagation zwischen zwei Hirnarealen könnte ebenso ein Nebenprodukt des *Moving Dipole*-Modells sein und eine Verschiebung des ECD (einer Art Gravitationszentrum) zwischen zwei separaten Quellen, darstellen. Im Folgenden werden drei technische Gründe aufgeführt, welche für ein Zwei-Dipol-Modell sprechen.

Ein erstes Gegenargument liefert die gefundene Quellkonfiguration. Auch mit der Kombination aus EEG/MEG konnten keine quadrupolaren Feldbilder gefunden werden, stattdessen aber mono- und dipolare. Diese Ergebnisse decken sich daher auch nicht mit früheren Studien, welche belegen konnten, dass sich Summenaktionspotentiale durch ein quadrupolares Feldmuster im Nahfeld auszeichnen (HASHIMOTO et al., 1994; MACKERT et al., 1997, 2000). Das quadrupolare Feldbild entsteht durch zwei benachbarte antiparallele Dipole, welches sich aus einer Depolarisation und einer anschließenden Repolarisation der Nervenfasern zusammensetzt. Kimura (KIMURA et al., 2008) berichtet ebenfalls von dipolaren Feldbildern und mutmaßt demzufolge, dass die Repolarisation aufgrund ihrer radialen Orientierung mit neuromagnetischen Methoden nicht zu detektieren sei. Diese Begründung gilt allerdings nicht für die aktuelle Studie, welche die Kombination aus EEG/MEG verwendet und damit alle Quellenkombinationen erfassen könnte.

Zweitens konnte durch eine Simulation gezeigt werden, dass auch ein (plausibleres) Zwei-Dipol-Modell, also die Existenz zweier räumlich getrennter, in ihrer Aktivität überlappender Quellen, Dipolpropagation erzeugt und damit die Messdaten erklärt.

Drittens wurde die kontinuierliche Dipolpropagation nicht bei allen Probanden gefunden. Bei zwei Probanden resultierte die *Moving Dipole* Lösung eines einzelnen Dipols in zwei getrennten Dipolclustern, welche sich nahe des Thalamus und nahe der *Area 3b* befanden. Dieses Resultat deckt sich mit den Ergebnissen von Gobbele (GOBBELE et al., 2004). Es lässt sich mit dem Zwei-Dipolmodell einfach aus der interindividuellen Streuung der Latenz zwischen thalamischer und kortikaler Antwort erklären. Das Dipolclustering wurde auch bei HF bei neun von zwölf Probanden festgestellt. Dies wurde ebenfalls durch die signifikant höheren Peak-Geschwindigkeiten im Vergleich zu NF bestätigt.

Die Ergebnisse entsprechen jedoch nicht der Gobbele-Studie (GOBBELE et al., 2004), da die Autoren kontinuierliche Dipolwanderung für HF berichteten. Gobbele (GOBBELE et al., 2004) begründet dies mit der Vermutung, dass die quadrupolare Struktur durch die kurzen Depolarisationsphasen öfter unterbrochen würde als bei den langen Repolarisationsphasen der NF-Signale. Daher würde schon eine kleine Orientierungsänderung ausreichen, um das quadrupolare Muster zu unterbrechen. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Auswertung der HF-Daten aus der vorliegenden Studie durch die Auswahl der Punkte (downsampling auf die Peak-Zeitpunkte) limitiert ist. Unter Umständen ist also die Information der Inter-Peak-Zeitpunkte verloren gegangen. Um die

Vergleichbarkeit zwischen HF und NF zu gewährleisten, erfolgte das Downsampling auch für NF, wobei dadurch künstliche Sprünge zwischen den Dipolen entstanden. Trotzdem waren die Peak-Geschwindigkeiten in HF aber auch nach dem Downsampling signifikant höher als bei NF. Um dem Phänomen der Dipolpropagation oder dem Dipolclustering auf den Grund zu gehen, wurde das Maß der Überlappung zwischen der präkortikalen und kortikalen Quelle eingeführt. Es zeigte sich deutlich, dass die Dipolpropagation oder das Clustering vom Onset der kortikalen Quelle abhängt. Dies ist daran zu erkennen, dass die zwei Probanden, bei welchen die Dipolpropagation in NF unterbrochen war, eine zeitliche Lücke zwischen dem präkortikalen Peak und dem N20-Onset aufwiesen. Bei allen anderen Teilnehmern gab es eine zeitliche Überlappung des präkortikalen Peaks und dem Onset der N20. Dieses Ergebnis deckt sich sogar mit dem abgebildeten Beispieldatensatz aus der Studie von Gobbele (GOBBELE et al., 2004); bei diesem Datensatz ist eine 2 ms Lücke zu erkennen, was in Dipolclustering resultiert. Die Interaktion zwischen Frequenz und Zeitpunkt, welche im Ergebnisteil beschrieben wurde, besagt, dass die Überlappung der präkortikalen und kortikalen Quellaktivität (und damit kontinuierliche Dipolpropagation) vorwiegend in NF zu finden ist, während die zeitliche Lücke (und damit das Dipolclustering in bestimmten Regionen) insbesondere bei HF vorkommt. Hier würde der frequenz-bedingte schnellere Anstieg der hochfrequenten Antworten zu einer geringeren Überlappung in der Zeit und damit auch zu einem stärkeren räumlichen Clustering der Ein-Dipol-Rekonstruktion führen. Folglich lassen die Ergebnisse darauf schließen, dass die Daten eher durch ein Zwei-Dipol-Modell zu erklären sind. Es kann daher angenommen werden, dass die Propagation des Dipols auf eine zeitlich unterschiedliche Überlagerung der thalamischen und kortikalen Quelle zurückzuführen ist und nicht das Fortschreiten eines Aktionspotentials beschreibt.

6 Zusammenfassung

Mithilfe eines Drei-Quellen-Modells am Beispiel des somatosensorischen Systems sollte Informationstransfer zwischen verschiedenen Hirnarealen nicht invasiv am Menschen untersucht werden. Die Messung elektrischer Felder und Potentiale des somatosensorischen Kortex bei peripherer elektrischer Stimulation des Mittelarmnervs erlaubt eine stufenweise Analyse des sensorischen Informationsflusses, da im Signal gleichzeitig präkorticale und kortikale Anteile reflektiert werden. Mit der Aktivität dreier Quellen - einer frühen präkortikalen (thalamischen) und zwei kortikalen, welche in *Area3b* und *Area1* des primärsomatosensorischen Kortex zu finden sind - soll nun eine Modulation der Aktivität (was auf eine Änderung der Informationsübertragung zwischen den Hirnarealen schließen lässt) hervorgerufen werden. Untersucht wurden die Einflüsse des Stimuluskontext in Form von a) Interferenz durch eine konkurrierende Modalität und b) das Vorkommen von Stimulustypen (Zielreiz und Nichtzielreiz) auf die Verarbeitung früher somatosensorischer Komponenten. Das Experiment bestand jeweils aus einer unimodalen Kontrollbedingung, in der nur die elektrische Stimulation erfolgte, und aus einem bimodalen (somatosensorisch-auditorischen) Hauptexperiment (Oddball), indem beide Stimulationen gleichzeitig erfolgten. Kontextuale Änderungen ergaben sich durch den Stimulustyp (akustische Interferenz sowie die Unterteilung in Standardton oder devianten Ton). Ausgewertet wurden die drei Quellen der frühen somatosensorisch evozierten Felder und Potentiale in zwei Frequenzbändern, jeweils einem niederfrequenten (NF, < 250 Hz) und einem hochfrequenten (HF, 450-750 Hz) Bereich und in drei Bedingungen: Kontrollbedingung vs. Standardbedingung und Deviantbedingung.

Als Hauptergebnis konnte die kontextuale Modulation früher somatosensorisch evozierter Felder und Potentiale nach elektrischer Stimulation peripherer Nerven festgehalten werden. Die Interferenz durch die konkurrierende akustische Modalität hatte einen signifikanten Einfluss auf die Aktivität der somatosensorischen Quellen. Dafür spricht, dass die Amplituden der präkortikalen und ersten kortikalen Quelle des bimodalen Experiments (Standard- und Deviantbedingung) bei HF im Vergleich zur unimodalen Reizung gedämpft waren. Dies spricht u.U. für eine Rückkopplung der primärsomatosensorischen auf präkorticale Areale. Diese Rückkopplung wurde auch durch ein mathematisches Kopplungsmodell bestätigt. Auch bei NF fand der Hauptteil der Modulation auf kortikaler Ebene statt.

Weiterhin ergaben sich unterschiedliche Generatoren für HF und NF Aktivität. Hierfür spricht a) die reziproke Modulation der Aktivität der ersten kortikalen Quelle: während die Aktivität dieser Quelle bei NF nach dem devianten Ton am höchsten war, zeigte ihre Entsprechung im HF Bereich eine attenuierte Amplitude; b) die unterschiedlichen Latenzen bei HF und NF, sowie c) die leichte Änderung der Lokalisation der ersten kortikalen HF-Quelle im Vergleich zu NF.

In einer weiteren Teilauswertung wurde die Möglichkeit untersucht, thalamokortikale Afferenz in Form eines Summenaktionspotentials nicht invasiv am menschlichen Gehirn darzustellen. Grund-

6 Zusammenfassung

lage war eine Studie (KIMURA et al., 2008), welche kontinuierliche Dipolpropagation entlang der thalamokortikalen Nervenfasern berichtete und einen einzelnen wandernden Dipol als Quelle annahm. Die Auswertung von Daten mit der Kombination aus EEG/MEG deutet eher in Richtung eines Zwei-Dipol-Modells, welches zwei getrennte Aktivitäten im Thalamus sowie im Kortex annimmt. Die kontinuierliche Propagation ist vermutlich eher als Shift des Gravitationszentrums von einem Aktivitätszentrum zur anderen zu verstehen.

Dafür spricht a) dass auch im NF-Bereich Clustering gefunden wurde b) eine Simulation der Aktivität zweier Quellen zeigte ebenfalls kontinuierliche Dipolpropagation, c) auch die Überlagerung der Quelle weiterhin ein dipolares Feldbild erzeugt, d) eine größere zeitliche Lücke zu einer stärkeren räumlichen Clusterung führt und e) die Sprünge bei HF infolge der Frequenz-bedingt steileren Onsets der Antworten und damit einhergehenden größeren Lücken öfter auftreten.

7 Summary

In this study, information transfer between different brain areas was assessed. With the help of a three-source model in the somatosensory cortex, a non invasive technique to study information transfer in humans was developed.

Somatosensory electric fields and potentials evoked after peripheral median nerve stimulation contain precortical and cortical parts at the same time. Therefore, the measurement of these signals allows a stepwise analysis of sensory information flow. The aim of this study was to modulate the activity (indicating information transfer) of three early sources in the somatosensory system by means of stimulus context meaning a) the mere existence of the interference of a competing modality and b) the existence of different stimulus patterns (target and non-target). The experiment consisted of a unimodal control and a bimodal (somatosensory - auditory) main oddball experiment. Contextual changes were achieved through the stimulus type within the oddball paradigm which could be a frequent standard tone or a rare deviant tone followed by the median nerve stimulation (standard and deviant condition). The three early somatosensory sources (one precortical, thalamic and two cortical sources in *area3b* and *area1* of the somatosensory cortex) which were present in two different frequency bands, were analysed: the low frequency (LF, < 250 Hz) and the high frequency (HF, 450-750 Hz) band, respectively. Three conditions were compared separately for HF and LF: standard condition vs. deviant condition vs. (unimodal) control condition.

The main result was a significant influence of stimulus context on the somatosensory evoked potentials and fields. A significant influence of auditory interference on somatosensory HF components was found, i.e. the precortical and first cortical sources were attenuated during the bimodal paradigm. This result indicates a regulatory feedback system of the two cortical and precortical sources. This feedback mechanism was also confirmed by a mathematical coupling model.

Moreover, different reasons argue for the fact that HF and LF generators are different, which are a) earlier peak latencies in HF and LF, b) a slightly different source localisation of the first cortical sources in HF and LF and c) the reciprocal amplitude modulation of the first cortical source: while the activity of this source was enhanced in LF in the deviant condition, its HF pendant was attenuated.

In the second part of the analysis, the possibility to visualize thalamocortical afference with the help of non-invasive methods was analysed. These thoughts are based on a study conducted by Kimura (KIMURA et al., 2008). He reported continuous dipole propagation along thalamocortical nerve fibers after median nerve stimulation and supposed a single moving dipole as the source. However, the analysis of the data gained by the combination of EEG/MEG points into another direction. Evidence suggests that continuous dipole propagation is rather a side effect of the moving dipole model. It can equally be understood as a shift of a center of gravity between two sources. Results showed that a) the field pattern was exclusively dipolar, b) a greater temporal gap leads to

7 Summary

spatial dipole clustering, c) a simulation of the activity of two dipoles showed exactly the same pattern and at last d) clustering occurred more often in the HF range since due to frequency, onsets of the evoked fields/ potentials were more abrupt than in LF and last e) in two volunteers, clustering was also found in LF. Therefore, it is assumed that continuous dipole propagation can equally be explained with a two-dipole model consisting of two separate sources in the precortical, near thalamic and cortical regions.

8 Abkürzungsverzeichnis

AEF	Auditorisch evoziertes Feld
AEP	Auditorisch evoziertes Potenzial
BEM-Model	Boundary Element Methods Model, Randelementemodell
BOLD-Signal	Blood Oxygen Level Dependent - Signal
CAR	Common Average Reference
Knt	Kontrolle (Bedingung)
Cn	Correct non-targets (Bällchen richtig nicht gedrückt)
Ct	Correct targets (Bällchen richtig gedrückt)
Dev	Deviant(er Ton, deviante Bedingung)
ECD	equivalenter Stromdipol (equivalent current dipole)
EEG	Elektroenzephalographie
(v/h)EOG	(vertikales/ horizontales) Elektrookulogramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
ERP	Event related potential, ereigniskorreliertes Potential
FEM-Model	Finite Elements Method Model, Finites Elementemodell
Fp	False positive (Bällchen falsch gedrückt)
GABA	Gammaaminobuttersäure
GRAD	Gradiometer
HF	Hochfrequent (= high frequency)
HFp	Hochfrequente präkorticale Quelle
HFkr	Hochfrequente kortikale radiale Quelle
HFkt	Hochfrequente kortikale tangentielle Quelle
HFO	Hochfrequente Oszillationen
IFCN	International Federation of clinical Neurophysiologists
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
ISI	Interstimulusintervall, zeitliches Intervall zwischen zwei Stimuli
ITI	Intertargetintervall, zeitliches Intervall zwischen zwei Zielreizen
MAG	Magnetometer
MEG	Magnetoenzephalographie, Magnetoencephalograph
(f)MRT	(Funktionelle) Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie
Mt	Missed targets (Bällchen drücken verpasst)
NF	Niederfrequent (= low frequency)
N20	Kortikale N20-Komponente, niederfrequent
P16	Präkorticale P16-Komponente, niederfrequent
P22	Kortikale P22-Komponente, niederfrequent

8 Abkürzungsverzeichnis

PCA	Hauptkomponentenanalyse (= principal component analysis)
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
SE	Standardfehler (engl.: standard error)
SEF	Somatosensorisch evoziertes Feld
SEP	Somatosensorisch evoziertes Potenzial
SI	primärsomatosensorischer Kortex
SOA	Stimulus-Onset-Asynchronie = Interstimulusintervall (ISI)
SQUID	Super-Conducting-Quantum-Interference-Device; Supraleitender Quanteninterferenzdetektor
Std	Standard (Ton/Bedingung)
SVD	Singular Value Decomposition, Singulärwertzerlegung
TRN/NRT	Thalamic Reticular Nucleus, Nucleus reticularis thalami

Abbildungsverzeichnis

3.1	Schematischer Ablauf des Oddballexperiments	16
3.2	Schematische Zeitskala präsentierter akustischer und somatosensibler Reize . . .	18
3.3	Repräsentative Darstellung der gesuchten zwei Kopplungsparameter für einen Probanden bei der Kontrollbedingung. Das 95% Konfidenz-Ellipsoid (grün) umgibt die Punktwolke (blau) und den Punkt (0,0) (rot).	24
4.1	P3-Verlauf bei zwei repräsentativen EEG-Kanälen (P4,CP4) eines Probanden. Die Abbildung zeigt jeweils eine von 3-30 Hz gefilterte Kurve nach akustischer Stimulation. Die blaue und rote Signalkurve zeigen jeweils den Kurvenverlauf nach dem Standardton und deviantem Ton beim Oddballparadigma am ersten Messtag; zum Vergleich die gelbe bzw. grüne Kurve des ersten Blocks am zweiten Hauptmesstag (gelb: Standardton, grün: devianter Ton). Die elektrische Stimulation erfolgte in diesem Beispiel bei $t=300$ ms.	29
4.2	rechts: Feldbilder für EEG (200 nV/Inc.) und MEG (10fT/Inc.) der drei NF-Dipole mit zugehöriger Quellaktivität (links)	30
4.3	Sagittaler Schnitt durch den Kortex und Darstellung der Dipol-Rekonstruktion der drei NF-Dipole (grün, Skalierung $1\mu\text{Amm}$) eines repräsentativen Probanden bei $t=19$ ms. Die EEG-Elektroden (graue Punkte) befinden sich auf der Hautoberfläche; der Kopf wird von den MEG-Sensoren (graue Quadrate) umgeben.	31
4.4	Mittelwerte aus allen Dipolkurven der drei NF-Komponenten P16, N20 und P22 über alle Probanden pro Bedingung (Knt = Kontrollbedingung, Std = Standardbedingung, Dev = deviante Bedingung)	33
4.5	Feldbilder für EEG (10 nV/Inc.) und MEG (500 aT/Inc.) der drei HF-Dipole mit zugehöriger Quellaktivität und Hilbertkurve (blau)	34
4.6	Sagittaler Schnitt durch den Kortex und beispielhafte Darstellung der Dipol-Rekonstruktion der drei HF-Dipole (rot, Skalierung 100nAmm) eines repräsentativen Probanden bei $t=22,2$ ms. Die EEG-Elektroden (graue Punkte) befinden sich auf der Hautoberfläche; der Kopf wird von den MEG-Sensoren (graue Quadrate) umgeben.	35
4.7	Mittelwerte aus allen Dipolkurven für HFp, HFkt und HFkr. Links: Dipolstärken der drei Komponenten über die Zeitachse, rechts: Betrag der Dipolstärken der drei Komponenten über die Zeitachse zur Verdeutlichung der Unterschiede (Knt = Kontrollbedingung, Std = Standardbedingung, Dev = deviante Bedingung)	37

4.8	Vergleich der Dipol-Lokalisationen NF (grün) und HF (rot) an einem repräsentativen Probanden. Sagittaler Schnitt des Kortex, die EEG-Elektroden (graue Punkte) befinden sich auf der Hautoberfläche, der Kopf wird von den MEG-Sensoren umgeben. links: Vergleich der präkortikalen Dipole bei $t_{NF}=16,8$ ms (Skalierung $1\mu\text{Amm}$) und $t_{HF}=16,2$ ms (Skalierung 50 nAmm); mitte und rechts: Vergleich der ersten (mitte) und zweiten kortikalen Komponente (rechts) bei $t_{NF}=22,2$ ms (Skalierung $1\mu\text{Amm}$) und $t_{HF}=19$ ms (Skalierung 100 nAmm).	39
4.9	Vergleich der HF und NF Winkel im Hinblick auf die einzelnen Komponenten. .	40
4.10	koronale und sagittale Ansicht der Dipolpropagation von zwei Probanden (P1 und P2); links: koronale und sagittale Ansicht der NF-Dipole, rechts: koronale und sagittale Ansicht der HF-Dipole	41
4.11	Schematische Darstellung der Abbildung 4.10: Die Abbildung zeigt NF- und HF-Diagramm der r-Werte der Dipole und der Dipolstärken von P1 (oben) und P2 (unten). Im Diagramm ist jeweils der Verlauf der Dipolstärke (durchgezogene Linie) sowie der r-Wert (Punkte) pro Zeiteinheit abgetragen. P1 zeigt kontinuierliche Dipolpropagation in NF, P2 einen deutlichen Sprung bei 18 ms. Bei HF ist der Sprung bei ca. 18 ms bei P1 und P2 zu sehen.	42
4.12	Überlappung der Dipolaktivierungskurven der HF und NF P16 und N20; schwarze Balken: NF, graue Balken: HF; Lücke: zeitliche Lücke zwischen P16-Peak und N20-Onset, vor allem bei HF, Überlappen: Überlappung zwischen P16-Peak und N20-Onset	44
4.13	HF und NF-Winkel der <i>Fixed dipoles</i> aus dem Oddballexperiment im Vergleich zu den <i>moving dipoles</i>	44
4.14	Simulation des zeitlichen Verlaufes (A.) einer radialen (links) und einer tangentialen (rechts) Quelle (B.). Unter Verwendung des <i>moving dipole</i> Modells konnte ebenfalls ein kontinuierlicher Anstieg des r-Wertes festgestellt werden (C.)	45

Tabellenverzeichnis

3.1	Bezeichnung und Erklärung der drei Vergleichsbedingungen/ Mittlungskategorien	19
3.2	Unterteilung der drei Quellen je nach Frequenzband	21
3.3	Visuelle Inspektion der Ellipsoiden	25
4.1	Verhaltensdaten getrennt nach gezählten Pausen, Reaktionszeit und Performance (Bällchen richtig drücken)	28
4.2	Mittlere Summe der Reizschwellen über die drei Messtage	28
4.3	Latenz, Ort, Orientierung und normierte Amplitude nach Bedingung und Kompo- nente getrennt	32
4.4	Latenz, Ort, Orientierung und normierte Amplitude nach Bedingung und Kompo- nente getrennt	36
4.5	Auswertung der Ellipsoiden	38
4.6	Parameter der <i>Moving Dipole</i> Auswertung	43

9 Literaturverzeichnis

- ALLISON, T., G. MCCARTHY, C. C. WOOD, T. M. DARCEY, D. D. SPENCER und P. D. WILLIAMSON (1989a). *Human Cortical Potentials-Evoked by Stimulation of the Median Nerve. 1. Cytoarchitectonic Areas Generating Short-Latency Activity.* Journal of Neurophysiology, 62(3):694–710.
- ALLISON, T., G. MCCARTHY, C. C. WOOD und S. J. JONES (1991). *Potentials-Evoked in Human and Monkey Cerebral-Cortex by Stimulation of the Median Nerve - a Review of Scalp and Intracranial Recordings.* Brain, 114:2465–2503.
- ALLISON, T., G. MCCARTHY, C. C. WOOD, P. D. WILLIAMSON und D. D. SPENCER (1989b). *Human Cortical Potentials-Evoked by Stimulation of the Median Nerve .2. Cytoarchitectonic Areas Generating Long-Latency Activity.* Journal of Neurophysiology, 62(3):711–722.
- ALONSO, J. M., W. M. USREY und R. C. REID (1996). *Precisely correlated firing in cells of the lateral geniculate nucleus.* Nature, 383(6603):815–819.
- ANDRÄ, W. und H. NOWAK, Hrsg. (2007). *Magnetism in Medicine.* WILEY VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, zweite Aufl.
- AREZZO, J., A. D. LEGATT und H. G. VAUGHAN (1979). *Topography and Intracranial Sources of Somatosensory Evoked-Potentials in the Monkey 1. Early Components.* Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 46(2):155–172.
- BAST, T., T. WRIGHT, R. BOOR, I. HARTING, R. FENEBERG, A. RUPP, K. HOECHSTETTER, D. RATING und U. BAUMGARTNER (2007). *Combined EEG and MEG analysis of early somatosensory evoked activity in children and adolescents with focal epilepsies.* Clinical Neurophysiology, 118(8):1721–1735.
- BERGER, H. (1929). *Über das Elektrenkephalogramm des Menschen.* Archiv für Psychatrie und Nervenkrankheiten, 87:527–570.
- BLEDOWSKI, C., D. PRVULOVIC, K. HOECHSTETTER, M. SCHERG, M. WIBRAL, R. GOEBEL und D. E. J. LINDEN (2004). *Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: A combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study.* Journal of Neuroscience, 24(42):9353–9360.
- BRAUER, H., M. ZIOLKOWSKI und J. HAUEISEN (2001). *Evaluation of inverse field solutions with biomedical applications.* Compel-the International Journal for Computation and Mathematics in Electrical and Electronic Engineering, 20(3):665–675.

- BROWN, C. R., A. R. CLARKE und R. J. BARRY (2007). *Auditory processing in an inter-modal oddball task: Effects of a combined auditory/visual standard on auditory target ERPs*. International Journal of Psychophysiology, 65(2):122–131.
- BUCHNER, H., L. ADAMS, A. KNEPPER, R. RUGER, G. LABORDE, J. M. GILSBACH, I. LUDWIG, J. REUL und M. SCHERG (1994). *Preoperative Localization of the Central Sulcus by Dipole Source Analysis of Early Somatosensory-Evoked Potentials and 3-Dimensional Magnetic-Resonance-Imaging*. Journal of Neurosurgery, 80(5):849–856.
- BUCHNER, H., T. D. WABERSKI, M. FUCHS, H. A. WISCHMANN, R. BECKMANN und A. RIENACKER (1995). *Origin of P16 Median Nerve Sep Component Identified by Dipole Source Analysis - Subthalamic or within the Thalamocortical Radiation*. Experimental Brain Research, 104(3):511–518.
- CRACCO, R. Q. und J. B. CRACCO (1976). *Somatosensory Evoked-Potential in Man - Far Field Potentials*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 41(5):460–466.
- CROFT, R. J., C. J. GONSALVEZ, C. GABRIEL und R. J. BARRY (2003). *Target-to-target interval versus probability effects on P300 in one- and two-tone tasks*. Psychophysiology, 40(3):322–328.
- CURIO, G., S. N. ERNE, J. SANDFORT, J. SCHEER, R. STEHR und L. TRAHMS (1991). *Exploratory Mapping of Evoked Neuromagnetic Activity from Human Peripheral-Nerve, Brachial-Plexus and Spinal-Cord*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 81(6):450–453.
- CURIO, G., B. M. MACKERT, M. BURGHOFF, R. KOETITZ, K. ABRAHAMFUCHS und W. HARER (1994). *Localization of Evoked Neuromagnetic 600-Hz Activity in the Cerebral Somatosensory System*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 91(6):483–487.
- CURIO, G., B. M. MACKERT, M. BURGHOFF, J. NEUMANN, G. NOLTE, M. SCHERG und P. MARX (1997). *Somatotopic source arrangement of 600 Hz oscillatory magnetic fields at the human primary somatosensory hand cortex*. Neuroscience Letters, 234(2-3):131–134.
- DAWSON, G. D. (1947). *Cerebral Responses to Electrical Stimulation of Peripheral Nerve in Man*. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 10(3):134–140.
- DEBENER, S., C. KRANCZIOCH, C. S. HERRMANN und A. K. ENGEL (2002). *Auditory novelty oddball allows reliable distinction of top-down and bottom-up processes of attention*. International Journal of Psychophysiology, 46(1):77–84.
- EISEN, A., K. ROBERTS, M. LOW, M. HOIRCH und P. LAWRENCE (1984). *Questions Regarding the Sequential Neural Generator Theory of the Somatosensory Evoked-Potential Raised by Digital Filtering*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 59(5):388–395.
- EMORI, T., T. YAMADA, Y. SEKI, A. YASUHARA, K. ANDO, Y. HONDA, A. A. LEIS und P. VACHATIMANONT (1991). *Recovery Functions of Fast Frequency Potentials in the Initial Negative Wave of Median Sep*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 78(2):116–123.

- GANTCHEV, G., T. GAVRILENKO und V. CONCEK (1994). *Somatosensory-Evoked Potentials Modification Related to Isometric Voluntary Contraction*. International Journal of Psychophysiology, 17(3):191–196.
- GEDDES, L.A. und L. BAKER (1967). *Specific resistance of biological material - a compendium of data for biomedical engineer and physiologist*. Medical and Biological Engineering, 5(3):271–293.
- GHAZANFAR, A. A., D. J. KRUPA und M. A. L. NICOLELIS (2001). *Role of cortical feedback in the receptive field structure and nonlinear response properties of somatosensory thalamic neurons*. Experimental Brain Research, 141(1):88–100.
- GIESEDAVIS, J. E., G. A. MILLER und R. A. KNIGHT (1993). *Memory Template Comparison Processes in Anhedonia and Dysthymia*. Psychophysiology, 30(6):646–656.
- GOBBELE, R., H. BUCHNER und G. CURIO (1998). *High-frequency (600 Hz) SEP activities originating in the subcortical and cortical human somatosensory system*. Evoked Potentials-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 108(2):182–189.
- GOBBELE, R., H. BUCHNER, M. SCHERG und G. CURIO (1999). *Stability of high-frequency (600 Hz) components in human somatosensory evoked potentials under variation of stimulus rate - evidence for a thalamic origin*. Clinical Neurophysiology, 110(9):1659–1663.
- GOBBELE, R., G. CURIO, T. D. WABERSKI, H. BUCHNER und J. NOTH (2000a). *High-frequency (600 Hz) activity of the human somatosensory evoked potentials originated at the subcortical and cortical level*. Journal of Physiology-London, 527:86p–86p. Suppl. S.
- GOBBELE, R., T. D. WABERSKI, S. KUELKENS, W. STURM, G. CURIO und H. BUCHNER (2000b). *Thalamic and cortical high-frequency (600 Hz) somatosensory-evoked potential (SEP) components are modulated by slight arousal changes in awake subjects*. Experimental Brain Research, 133(4):506–513.
- GOBBELE, R., T. D. WABERSKI, H. SIMON, E. PETERS, F. KLOSTERMANN, G. CURIO und H. BUCHNER (2004). *Different origins of low- and high-frequency components (600 Hz) of human somatosensory evoked potentials*. Clinical Neurophysiology, 115(4):927–937.
- GOBBELE, R., T. D. WABERSKI, D. THYERLEI, M. THISSEN, F. DARVAS, F. KLOSTERMANN, G. CURIO und H. BUCHNER (2003). *Functional dissociation of a subcortical and cortical component of high-frequency oscillations in human somatosensory evoked potentials by motor interference*. Neuroscience Letters, 350(2):97–100.
- GOBBELE, R., T. D. WABERSKI, D. THYERLEI, M. THISSEN, B. FIMM, F. KLOSTERMANN, G. CURIO und H. BUCHNER (2007). *Human high frequency somatosensory evoked potential components are refractory to circadian modulations of tonic alertness*. Journal of Clinical Neurophysiology, 24(1):27–30.

- GOETZ, T., R. HUONKER, W. H. R. MILTNER, O. W. WITTE, K. DETTNER und T. WEISS (2010). *Task requirements change signal strength of the primary somatosensory M50: oddball vs. one-back tasks*. Psychophysiology, accepted, in press.
- GRAY, C. M. und D. A. MCCORMICK (1996). *Chattering cells: Superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex*. Science, 274(5284):109–113.
- GUILLERY, R. W., S. L. FEIG und D. A. LOZSADI (1998). *Paying attention to the thalamic reticular nucleus*. Trends in Neurosciences, 21(1):28–32.
- HALL, M. H., K. SCHULZE, F. RIJSDIJK, M. PICCHIONI, U. ETTINGER, E. BRAMON, R. FREEDMAN, R. M. MURRAY und P. SHAM (2006). *Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity*. Behavior Genetics, 36(6):845–857.
- HAMALAINEN, M. S. und J. SARVAS (1987). *Feasibility of the Homogeneous Head Model in the Interpretation of Neuromagnetic Fields*. Physics in Medicine and Biology, 32(1):91–97.
- HANSEN, P. C., M. L. KRINGELBACH und R. SALMELIN (2010). *MEG: An Introduction into methods*. Oxford University Press.
- HARI, R., J. HALLSTROM, J. TIIHONEN und S. L. JOUTSINIEMI (1989). *Multichannel Detection of Magnetic Compoand Action Fields of Median and Ulnar Nerves*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 72(3):277–280.
- HASHIMOTO, I. (2000). *High-frequency oscillations of somatosensory evoked potentials and fields*. Journal of Clinical Neurophysiology, 17(3):309–320.
- HASHIMOTO, I., T. MASHIKO und T. IMADA (1996). *Somatic evoked high-frequency magnetic oscillations reflect activity of inhibitory interneurons in the human somatosensory cortex*. Evoked Potentials-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 100(3):189–203.
- HASHIMOTO, I., T. MASHIKO, T. MIZUTA, T. IMADA, K. IWASE und H. OKAZAKI (1994). *Visualization of a Moving Quadrupole with Magnetic Measurements of Peripheral-Nerve Action Fields*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 93(6):459–467.
- HAUEISEN, J., L. LEISTRITZ, T. SUSSE, G. CURIO und H. WITTE (2007). *Identifying mutual information transfer in the brain with differential-algebraic modeling: Evidence for fast oscillatory coupling between cortical somatosensory areas 3b and 1*. Neuroimage, 37(1):130–136.
- HAUEISEN, J., C. RAMON, P. CZAPSKI und M. EISELT (1995). *On the Influence of Volume Currents and Extended Sources on Neuromagnetic Fields - a Simulation Study*. Annals of Biomedical Engineering, 23(6):728–739.
- HAUEISEN, J., B. SCHACK, T. MEIER, G. CURIO und Y. OKADA (2001). *Multiplicity in the high-frequency signals during the short-latency somatosensory evoked cortical activity in humans*. Clinical Neurophysiology, 112(7):1316–1325.

- HUONKER, R., T. WEISS und W. H. R. MILTNER (2006). *Reduction of somatosensory evoked fields in the primary somatosensory cortex in a one-back task*. Experimental Brain Research, 168(1-2):98–105.
- IKEDA, H., L. LEYBA, A. BARTOLO, Y. Z. WANG und Y. C. OKADA (2002). *Synchronized spikes of thalamocortical axonal terminals and cortical neurons are detectable outside the pig brain with MEG*. Journal of Neurophysiology, 87(1):626–630.
- INOUE, K., T. HARADA, Y. KASEDA, Y. MIMORI, A. HASHIZUME, I. HASHIMOTO und M. MATSUMOTO (2002). *Effects of movement on somatosensory N20m fields and high-frequency oscillations*. Neuroreport, 13(15):1861–1864.
- JAROS, U., B. HILGENFELD, S. LAU, G. CURIO und J. HAUEISEN (2008). *Nonlinear interactions of high-frequency oscillations in the human somatosensory system*. Clinical Neurophysiology, 119(11):2647–2657.
- KIMURA, T., I. OZAKI und I. HASHIMOTO (2008). *Impulse Propagation along Thalamocortical Fibers Can Be Detected Magnetically outside the Human Brain*. Journal of Neuroscience, 28(47):12535–12538.
- KLOSTERMANN, F., R. GOBBELE, H. BUCHNER und G. CURIO (2002). *Intrathalamic non-propagating generators of high-frequency (1000 Hz) somatosensory evoked potential (SEP) bursts recorded subcortically in man*. Clinical Neurophysiology, 113(7):1001–1005.
- KLOSTERMANN, F., R. GOBBELE, H. BUCHNER, R. SIEDENBERG und G. CURIO (2001). *Differential gating of slow postsynaptic and high-frequency spike-like components in human somatosensory evoked potentials under isometric motor interference*. Brain Research, 922(1):95–103.
- KLOSTERMANN, F., G. NOLTE und G. CURIO (1999). *Multiple generators of 600 Hz wavelets in human SEP unmasked by varying stimulus rates*. Neuroreport, 10(8):1625–1629.
- MACKERT, B. M., M. BURGHOFF, L. H. HISS, M. NORDAHN, L. TRAHMS und G. CURIO (2000). *Non-invasive magnetoneurography for 3D-monitoring of human compound action current propagation in deep brachial plexus*. Neuroscience Letters, 289(1):33–36.
- MACKERT, B. M., G. CURIO, M. BURGHOFF und P. MARX (1997). *Mapping of tibial nerve evoked magnetic fields over the lower spine*. Evoked Potentials-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 104(4):322–327.
- MAEGAKI, Y., I. NAJM, K. TERADA, H. H. MORRIS, W. E. BINGAMAN, N. KOHAYA, A. TAKENOBU, Y. KADONAGA und H. O. LUDERS (2000). *Somatosensory evoked high-frequency oscillations recorded directly from the human cerebral cortex*. Clinical Neurophysiology, 111(11):1916–1926.
- MAUGUIERE, F. (1999). *Clinical neurophysiology and functional neuroimaging at the French Society of Neurology (1948-1998)*. Revue Neurologique, 155(10):857–868.

- MILDE, T., J. HAUEISEN, H. WITTE und L. LEISTRITZ (2009). *Modelling of cortical and thalamic 600 Hz activity by means of oscillatory networks*. Journal of Physiology-Paris, 103(6):342–347.
- OKADA, Y., I. IKEDA, T. ZHANG und Y. WANG (2005). *High-frequency signals (> 400 Hz): A new window in electrophysiological analysis of the somatosensory system*. Clinical Eeg and Neuroscience, 36(4):285–292.
- OKADA, Y. C., J. WU und S. KYUHO (1997). *Genesis of MEG signals in a mammalian CNS structure*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 103(4):474–485.
- OZAKI, I., C. SUZUKI, Y. YAEGASHI, M. BABA, M. MATSUNAGA und I. HASHIMOTO (1998). *High frequency oscillations in early cortical somatosensory evoked potentials*. Evoked Potentials-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 108(6):536–542.
- PINEDA, J. A. und D. SWICK (1992). *Visual P3-Like Potentials in Squirrel-Monkey - Effects of a Noradrenergic Agonist*. Brain Research Bulletin, 28(3):485–491.
- PINEDA, J. A., M. WESTERFIELD, B. M. KRONENBERG und J. KUBRIN (1997). *Human and monkey P3-like responses in a mixed modality paradigm: effects of context and context-dependent noradrenergic influences*. International Journal of Psychophysiology, 27(3):223–240.
- ROSSINI, P. M., D. CARAMIA, M. A. BASSETTI, P. PASQUALETTI, F. TECCHIO und G. BERNARDI (1996). *Somatosensory evoked potentials during the ideation and execution of individual finger movements*. Muscle and Nerve, 19(2):191–202.
- RUSHTON, D. N., J. C. ROTHWELL und M. D. CRAGGS (1981). *Gating of Somatosensory Evoked-Potentials during Different Kinds of Movement in Man*. Brain, 104(Sep):465–491.
- SAMS, M., K. ALHO und R. NAATANEN (1983). *Sequential Effects on the Erp in Discriminating 2 Stimuli*. Biological Psychology, 17(1):41–58.
- SCHERG, M. (1992). *Functional imaging and localization of electromagnetic brain activity*. Brain Topography, 5(2):193–211.
- SCHERG, M. und P. BERG (1996). *New concepts of brain source imaging and localization*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 46(2):127–137.
- SCHMIDT, R. UND LANG, F. (2007). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer Lehrbuch, 30. Auflage.
- SILLITO, A. M., H. E. JONES, G. L. GERSTEIN und D. C. WEST (1994). *Feature-Linked Synchronization of Thalamic Relay Cell Firing Induced by Feedback from the Visual-Cortex*. Nature, 369(6480):479–482.
- STERN, P., F. A. EDWARDS und B. SAKMANN (1992). *Fast and Slow Components of Unitary Epscs on Stellate Cells Elicited by Focal Stimulation in Slices of Rat Visual-Cortex*. Journal of Physiology-London, 449:247–278.

- SWADLOW, H. A. (1989). *Efferent Neurons and Suspected Interneurons in S-I Vibrissa Cortex of the Awake Rabbit - Receptive-Fields and Axonal Properties*. Journal of Neurophysiology, 62(1):288–308.
- SWADLOW, H. A., I. N. BELOOZEROVA und M. G. SIROTA (1998). *Sharp, local synchrony among putative feed-forward inhibitory interneurons of rabbit somatosensory cortex*. Journal of Neurophysiology, 79(2):567–582.
- TANOSAKI, M., T. KIMURA, R. TAKINO, Y. IGUCHI, A. SUZUKI, Y. KUROBE, Y. HARUTA, Y. HOSHI und I. HASHIMOTO (2002). *Movement interference attenuates somatosensory high-frequency oscillations: contribution of local axon collaterals of 3b pyramidal neurons*. Clinical Neurophysiology, 113(7):993–1000.
- VALERIANI, M., D. RESTUCCIA, V. DI LAZZARO, C. BARBA, D. LE PERA und P. TONALI (1998). *Dissociation induced by voluntary movement between two different components of the centro-parietal P40 SEP to tibial nerve stimulation*. Evoked Potentials-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 108(2):190–198.
- WOOD, C. C., D. COHEN, B. N. CUFFIN, M. YARITA und T. ALLISON (1985). *Electrical Sources in Human Somatosensory Cortex - Identification by Combined Magnetic and Potential Recordings*. Science, 227(4690):1051–1053.
- YAMADA, T., S. KAMEYAMA, Y. FUCHIGAMI, Y. NAKAZUMI, Q. S. DICKINS und J. KIMURA (1988). *Changes of Short Latency Somatosensory Evoked-Potential in Sleep*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 70(2):126–136.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei einer Reihe von Menschen bedanken, die mich auf meinem Weg intellektuell, aber vor allem auch seelisch und moralisch unterstützt haben, allen voran bei meinen Eltern, ohne die mein Lebensweg natürlich nicht möglich gewesen wäre und besonders bei meinem Freund Tobias, der schon zehn Jahre meines Lebens mit mir teilt und trotz aller Höhen und Tiefen immer noch an mich glaubt. Danke Tobias!

Ein besonderer Dank gilt Prof. Jürgen Bolz, der meine Arbeit von Anfang an unterstützt hat, und vor allem Prof. Jens Haueisen, der trotz seines immer vollen Zeitplanes immer Zeit für Tipps und Anregungen fand und es immer geschafft hat, mir auch nicht-biologische Sachverhalte in verständlicher Weise nahezubringen. Weiterhin möchte ich mich für die Kooperation mit dem Institut für medizinische Statistik und Dokumentation bei Dr. Thomas Milde bedanken, der sich mit den Kopplungsmodellen der 600 Hz Daten beschäftigt hat.

Auf diesem Wege möchte ich mich auch ganz herzlich bei Dr. Frank Uhl und Dr. Katrin Walter-Walsh bedanken, die mich vor allem moralisch unterstützt und motiviert haben und auch mal zu später Stunde ein offenes Ohr für allerhand Sorgen und Bedenken hatten.

In den vier Jahren im Biomagnetischen Zentrum Jena habe ich wirklich sehr viele interessante Dinge gelernt, auch über mich selbst. Besonders geschätzt habe ich auch das gute Arbeitsklima, das, wie ich finde, einen wesentlichen Anteil am Gelingen einer solchen Arbeit hat. Ein ganz besonderer Dank gilt dabei meinem Kollegen Dr. Ralph Huonker. Von ihm habe ich in den vier Jahren im Biomagnetischen Zentrum so viel über Physik, Mathematik und vor allem über Computer und viele andere Dinge gelernt, wie ich es mir nie selbst zugetraut hätte. Lieber Ralph, ohne Deine Unterstützung wäre ich nie so weit gekommen.

curriculum vitæ

Dipl.-biol. Theresa Götz

Geboren am	1. Juni 1983
Familienstand	Ledig
Staatsbürgersch.	Deutsch
Adresse	Kaupersgässchen 12 95326 Kulmbach Oberfranken, Bayern
E-Mail	theresa@biomag.uni-jena.de

Ausbildung

2007-2010	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Biomagnetischen Zentrum in der Neurologie am Universitätsklinikum Jena
2007	Diplom
2002-2007	Studium der Biologie an der Universität Bayreuth
2002	Abitur in den Fächern Englisch, Französisch, Biologie und Geschichte
1993-2002	Besuch des Markgraf-Georg-Friedrich Gymnasiums Kulmbach
1989-1993	Besuch der Oberen Volksschule Kulmbach

Jena, 30. September 2010

Veröffentlichungen

Götz T., Huonker R., Miltner WHR., Witte OW., Dettner K. und Weiss T.; *Task requirements change signal strength of the primary somatosensory M50: Oddball vs. one-back tasks*;
Psychophysiology, 2010, in press

Poster

Götz T., Huonker R., Miltner WHR., Witte OW., Dettner K. und Weiss T.; *Selective attention to fingers induces signal strength changes of early SEF components*

Biomag 2008: 16th International Conference on Biomagnetism; 25.-29.08.2008, Sapporo, Japan

Götz T., Curio G., Witte H, Witte OW. und Haueisen J.; *Kontext-abhängige Modulation hochfrequenter somatosensorischer Oszillationen (HFOs) aus EEG und MEG*

35.Arbeitstagung Psychophysiologie und Methodik, Leipzig 11.-13.06.2009

Götz T., Curio G., Witte H, Witte OW. und Haueisen J.; „Spike-like“ high-frequency oscillations in noninvasive human EEG and MEG recordings are modulated by cognitive context

Bernstein Conference on computational neuroscience (BCCN) 2009, Frankfurt 30.09.-02.10.2009

und Biomag 2010: 17th International Conference on Biomagnetism; 28.03-01.04.2010, Dubrovnik, Kroatien

Götz T., Huonker R. und Haueisen J.; *Impulse propagation of high and low frequency somatosensory activity shows an abrupt rise when propagating from thalamic to cortical locations – a combined EEG/MEG study*

Biomag 2010: 17th International Conference on Biomagnetism; 28.03-01.04.2010, Dubrovnik, Kroatien

Vorträge

Mitteldeutsches Neurowissenschaftliches Symposium der Neurologischen Universitätsklinika Dresden, Halle, Jena und Leipzig; 14.-15.08.2009, Wittenberg

Forschungsseminar Technische Universität Ilmenau, 01.12.2009

Die Promotionsordnung des Biologisch-Pharmazeutischen Instituts der Friedrich Schiller Universität ist mir bekannt. Ich versichere ehrenwörtlich, die vorliegende Dissertation unter der Betreuung von Prof. Dr. Jürgen Bolz selbständig angefertigt zu haben, keine Textabschnitte eines Dritten ohne Kennzeichnung übernommen wurden und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben wurden. Auch wurde weder die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen noch erhielten Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten, welche im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Dissertation wurde nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

(Theresa Götz)

Jena, den 30. September 2010